



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y
Quirúrgicas

Análisis de la COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante

D. José Manuel León Ramírez

Director de la tesis

Dr. D. Óscar Moreno Pérez

Codirector de la tesis

Dr. D. Mariano Nicolás Andrés Collado

Universidad Miguel Hernández de Elche

- 2023 -



Universidad Miguel Hernández de Elche

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

La presente Tesis Doctoral, titulada “Análisis de la COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de publicaciones de las siguientes **publicaciones:**

- Andrés M[‡], Leon-Ramirez JM[‡], Moreno-Perez O[‡], Sánchez-Payá J, Gayá I, Esteban V, Ribes I, Torrus-Tendero D, González-de-la-Aleja P, Llorens P, Boix V, Gil J, Merino E; *COVID19-ALC research group*. Fatality and risk features for prognosis in COVID-19 according to the care approach - a retrospective cohort study. PLoS One. 2021; 16: e0248869.

‡ Los autores comparten la primera autoría en este artículo.

Artículo Original

PLoS One. DOI: 10.1371/journal.pone.0248869

Categoría JCR: *MULTIDISCIPLINARY SCIENCES*.

Índice de impacto JCR: 3,752 (2021); clasificación: 29 de 73, 2º cuartil.

- Moreno-Pérez Ó, Andrés M, Leon-Ramirez JM, Sánchez-Payá J, Boix V, Gil J, Merino E. The COVID-GRAM Tool for Patients Hospitalized With COVID-19 in Europe. *JAMA Intern Med*. 2021; 181: 1000-1001.

Carta de investigación

JAMA INTERNAL MEDICINE. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.0491

Categoría JCR: *MEDICINE, GENERAL & INTERNAL*.

Índice de impacto JCR: 44,460 (2021); clasificación: 7 de 172, 1º cuartil.

- Moreno-Pérez O[‡], Andres M[‡], Leon-Ramirez JM[‡], Sánchez-Payá J, Rodríguez JC, Sánchez R, García-Sevila R, Boix V, Gil J, Merino E. Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study. *Journal of Autoimmunity* 2020; 114: 102523.

‡ Los autores comparten la primera autoría en este artículo.

Artículo Original

JOURNAL OF AUTOIMMUNITY. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102523

Categoría JCR: *IMMUNOLOGY*.

Índice de impacto JCR: 7,094 (2020); clasificación: 33 de 162, 1º cuartil.

- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, Asensio S, Sanchez R, Ruiz-Torregrosa P, Galan I, Scholz A, Amo A, González-delaAleja P, Boix V, Gil J; *COVID19-ALC research group*. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *Journal of Infection* 2021; 82:378-383.

Artículo Original

JOURNAL OF INFECTION. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004

Categoría JCR: *INFECTIOUS DISEASES*.

Índice de impacto JCR: 38,637 (2021); clasificación: 4 de 94, 1º cuartil.

Citado (PMID: 33450302) en 229 publicaciones (*acces pubmed* a fecha del 09 de marzo de 2023).



El Dr. D. Óscar Moreno Pérez, director, el Dr. D. Mariano Nicolás Andrés Collado, codirector de la tesis doctoral titulada “Análisis de la COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante”

INFORMAN:

Que D. José Manuel León Ramírez ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “Análisis de la COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant a 13 de marzo de 2023.

Director de la tesis

Dr. D. Óscar Moreno Pérez

Codirector de la tesis

Dr. D. Mariano N. Andrés Collado



La Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche

INFORMA:

Que D. José Manuel León Ramírez ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “Análisis de la COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante”, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant a 13 de marzo de 2023

Profa. Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto
Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y
Quirúrgicas.



A mi mujer y a mis hijos

A mis padres y a mi hermano

Índice

1. LISTADO DE ABREVIATURAS	I
2. INDICE DE FIGURAS.....	III
3. INDICE DE TABLAS	V
4. RESUMEN	VII
5. ABSTRACT	XI
I. INTRODUCCIÓN	1
Aparición de un nuevo coronavirus	1
Estructura de SARS-CoV-2	1
Invasión y replicación viral	3
Respuesta inmune frente a SARS-CoV-2	4
Tormenta de citoquinas	5
Síndrome de distrés respiratorio agudo	7
Historia natural de la COVID-19	9
Tratamiento.....	11
Mortalidad.....	14
Síndrome de COVID post-agudo	15
La COVID-19 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante	17
Justificación de la tesis	19
II. HIPÓTESIS.....	23
III. OBJETIVOS.....	25
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
PARTE RETROSPECTIVA.....	27

Diseño.....	27
Cohorte de estudio.....	27
Categorización de la cohorte	28
Equipo COVID	28
Protocolo de manejo terapéutico	29
Tratamiento farmacológico.....	30
Criterios de indicación de tocilizumab	30
Variables y recogida de datos	30
Análisis estadístico	36
PARTE PROSPECTIVA:.....	37
Diseño del estudio y pacientes.....	37
Clasificación de los pacientes.....	38
Variables.....	38
Análisis estadístico	41
V. RESULTADOS	43
PARTE RETROSPECTIVA:.....	43
Objetivo número 1	43
Objetivo número 2	57
Objetivo número 3	59
PARTE PROSPECTIVA:.....	68
Objetivo número 4	68
VI. DISCUSIÓN	77
PARTE RETROSPECTIVA.....	77
Objetivo número 1	77
Objetivo número 2	81

Objetivo número 3	82
PARTE PROSPECTIVA.....	85
Objetivo número 4	85
VII. FORTALEZAS Y LIMITACIONES	89
VIII. CONCLUSIONES	93
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	95
X. ANEXOS.....	106
ANEXO 1. Publicación número 1.....	106
ANEXO 2. Publicación número 2.....	130
ANEXO 3. Publicación número 3.....	133
ANEXO 4. Publicación número 4.....	142
ANEXO 5. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con COVID-19 confirmado o con alta sospecha clínica, versión 6.0 (Protocolo Manejo COVID-19), del 27 de marzo de 2020	149
ANEXO 6. Trombopprofilaxis en COVID-19.....	151
ANEXO 7. Cribado de VHB previo inicio de tratamiento inmunosupresor.....	152
ANEXO 8. Terapia respiratoria en el paciente COVID-19.....	153
ANEXO 9. Sedación paliativa en COVID-19	154
ANEXO 10. Vigilancia del intervalo QT en pacientes COVID-19 tratados con hidroxiclороquina y azitromicina	155
ANEXO 11. Protocolo de seguimiento a medio plazo tras el episodio agudo de COVID-19	156
ANEXO 12. Plantilla de recogida de datos de la primera visita clínica de seguimiento tras el alta de la infección aguda COVID-19.....	157
ANEXO 13. Escala analógica visual (<i>EuroQoL</i> , <i>VAS</i>)	159
ANEXO 14. Informe del comité de ética de investigación con medicamentos. Estudio	

retrospectivo.....	160
ANEXO 15. Informe del comité de ética de investigación con medicamentos. Estudio prospectivo.	161
XI. AGRADECIMIENTOS.....	162



1. LISTADO DE ABREVIATURAS

ALT o GPT	Alanina aminotransferasa
ARN	Ácido ribonucleico
AST o GOT	Aspartato aminotransferasa
AUC	Área bajo la curva
BCRSS	<i>Brescia COVID Respiratory Severity Scale</i>
BiPAP	<i>Bi-level positive airway pressure</i>
BNP	Péptido natriurético cerebral
CEIm	Comité ético de investigación con Medicamentos
CK	Creatina quinasa
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CNAF	Cánula nasal de alto flujo
COVID-19	Enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
CTM	Cuidados terapéuticos máximos
CURB-65	<i>Confusion, Uremia, Respiratory rate, Blood pressure, age > 65 years</i>
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>
FG	Filtrado glomerular
FiO ₂	Fración inspirada de oxígeno
HGUA	Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante
HTA	Hipertensión arterial
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de masa corporal
IOT	Intubación orotraqueal

IQR	<i>Interquartile range</i>
ISABIAL	Instituto de investigación sanitaria y biomédica de Alicante
LDH	Lactato deshidrogenasa
LET	Limitación del esfuerzo terapéutico
lpm	latidos por minuto
NAV	Neumonía asociada a ventilación
OR	<i>Odds ratio</i>
PaO ₂	Presión parcial de oxígeno arterial
PaO ₂ / FiO ₂	Presión parcial de oxígeno arterial dividido por la fracción inspirada de oxígeno (PAFI)
QoL	<i>Quality of life</i>
QT	intervalo QT en electrocardiograma
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic curve</i>
rpm	respiraciones por minuto
RT-PCR o PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
RxT	Radiografía de tórax
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome 2</i>
SatO ₂	Saturación de oxígeno en sangre (oxihemoglobina)
SCP	Síndrome COVID-19 post-agudo
SRNI	Soporte respiratorio no invasivo
TC	Tomografía computarizada
TCZ	Tocilizumab
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VAS	<i>Visual analogue scale</i>
VHB	Virus de hepatitis B

2. INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Crio-tomografía electrónica de viriones SARS-CoV-2.....	2
Figura 2. Estructura del virus SARS-CoV-2.....	2
Figura 3. Unión e invasión de SARS-CoV-2 en la célula.	3
Figura 4. Esquema de la respuesta inmune innata frente a la invasión celular de SARS-CoV-2.	5
Figura 5. Escala de gravedad respiratoria de Brescia en COVID-19 (BCRSS).....	8
Figura 6. Historia natural de la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2.....	9
Figura 7. Línea del tiempo del brote de la infección por SARS-CoV-2 desde su origen hasta su llegada a Alicante.	17
Figura 8. Curva epidemiológica de los ingresos hospitalarios de la primera ola de COVID-19 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.....	19
Figura 9. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio (parte retrospectiva y parte prospectiva).....	27
Figura 10. Diagrama de flujo de los pacientes atendidos en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante durante la primera ola de la pandemia, desde el 3 de marzo al 2 de mayo de 2020.	44
Figura 11. Factores de riesgo independientes de mortalidad (A) y ventilación mecánica invasiva (B) en subpoblación de cuidados terapéuticos máximos.....	54
Figura 12. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el análisis de la validez externa de la escala (COVID-GRAM) de predicción de riesgo de enfermedad crítica.....	57
Figura 13. Diagrama de flujo de los pacientes tratados con tocilizumab en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante durante la primera ola de la pandemia. .	59
Figura 14. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes tratados con tocilizumab.	62
Figura 15. Predictores independientes de mortalidad. Análisis de regresión logística múltiple.....	66

Figura 16. Respuesta temprana a tocilizumab y estancia hospitalaria.	67
Figura 17. Diagrama de flujo de los pacientes con síndrome COVID post-agudo atendidos durante el episodio agudo en Urgencias del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante durante la primera ola de la pandemia.	69
Figura 18. Factores asociados a síndrome COVID-19 post-agudo.	72
Figura 19. Distribución de la mortalidad ajustada por edad y comorbilidad de las series reportadas de más de 100 pacientes hospitalizados y la cohorte de Alicante, estratificada según el enfoque terapéutico.	79



3. INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 o con alta sospecha clínica, versión 1.0, del 18 de marzo de 2020.....	29
Tabla 2. Características generales de la población de estudio y comparación según el enfoque terapéutico.....	45
Tabla 3. Factores de riesgo de mortalidad en el grupo de cuidados terapéuticos máximos (CTM).....	47
Tabla 4. Factores de riesgo de mortalidad en el grupo de limitación al esfuerzo terapéutico (LET).....	50
Tabla 5. Factores de riesgo de necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes bajo cuidados terapéuticos máximos.....	52
Tabla 6. Riesgo de enfermedad crítica observada frente a predicha mediante la puntuación COVID-GRAM, en quintiles de riesgo calculados sobre 214 pacientes hospitalizados con COVID-19.....	58
Tabla 7. Características generales de la población de estudio de acuerdo con si han recibido tocilizumab o no.....	61
Tabla 8. Factores predictores de mortalidad al ingreso en pacientes tratados con tocilizumab.....	63
Tabla 9. Asociación entre la respuesta temprana a tocilizumab y mortalidad.....	65
Tabla 10. Características generales de la población de estudio y tras la evaluación médica post-COVID, en el seguimiento.....	70



4. RESUMEN

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 aparecieron los primeros casos de infección en humanos por un nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, que mostraba una gran capacidad para transmitirse y una morbilidad y mortalidad significativas. El 9 de marzo de 2020 fue ingresado el primer paciente en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante (HGUA) y en apenas ocho semanas ingresaron más de 300 pacientes con neumonía grave. En un momento en que la evidencia científica era escasa y de baja calidad, se realizó un esfuerzo en recoger y examinar los resultados más importantes obtenidos en el episodio agudo de la enfermedad y en el seguimiento a medio plazo en los supervivientes.

Objetivos

Analizar los resultados clínicos más relevantes (la mortalidad y la necesidad de intubación orotraqueal) en el HGUA durante la primera ola de la pandemia, evaluar la validez externa de la escala pronóstica COVID-GRAM en una cohorte de población europea, describir la experiencia con tocilizumab en los pacientes con neumonía COVID-19 grave y analizar las secuelas clínicas en el seguimiento a medio plazo.

Métodos

La parte retrospectiva consiste en un estudio de cohortes de pacientes ingresados en el HGUA desde el 3 de marzo al 2 de mayo de 2020 con neumonía grave debida a SARS-CoV-2. Los pacientes fueron clasificados en dos categorías, según la expectativa de vida previa al ingreso, en limitación al esfuerzo terapéutico (LET) y esfuerzo terapéutico máximo (ETM). Se incluyeron variables demográficas, comorbilidades, datos clínicos, de laboratorio y radiología, al ingreso y durante el seguimiento. Se administró tocilizumab a aquellos pacientes con rápida progresión de la insuficiencia respiratoria, de los infiltrados pulmonares o de los marcadores de inflamación sistémica. Se analizaron los factores de riesgo independientes de muerte, IOT y respuesta precoz (<72 h) a tocilizumab mediante análisis de regresión logística múltiple y se obtuvo la *odds ratio* (IC 95%). Se analizó el área bajo la curva (AUC) (IC 95%) de la escala COVID-GRAM en la cohorte para estimar el riesgo de COVID-19 crítico, definido como ingreso en UCI, VMI

o muerte.

La parte prospectiva consta de un estudio de cohortes observacional de pacientes atendidos en Urgencias del HGUA entre el 27 de febrero y el 29 de abril de 2020, con infección SARS-CoV-2 confirmada mediante RT-PCR. Fueron clasificados como pacientes sin neumonía, con neumonía leve y con neumonía grave. Se les ofreció un seguimiento entre las semanas 10 y 14 a través de una consulta integral y estructurada, en la que se recogieron síntomas residuales y se completó el estudio del episodio agudo con datos de laboratorio, serología, radiografía de tórax, espirometría y un cuestionario de calidad de vida. Se analizaron los factores predictores de síndrome de COVID post-agudo (SCP) definido como, al menos, un síntoma relevante o alteraciones significativas en las pruebas radiológicas o en la espirometría, mediante modelos de regresión logística múltiple.

Resultados

Se incluyeron 306 pacientes de forma retrospectiva, el 57,8% eran hombres con una mediana de 65 años y el 53,3% presentaron un índice de Charlson ≥ 3 . La mortalidad global fue de 46/306 (15,0%), 33/68 (48,5%) en el grupo de LET, y 13/238 (5,5%) en ETM, de los cuales 10 fallecieron en UCI y 3 en sala convencional. Dentro de los 238 pacientes del grupo de ETM, 77 (32,4%) recibieron tocilizumab, de los cuales 33/77 (42,9%) tenían un índice de Charlson ≥ 3 . Requirieron ventilación mecánica 38/77 (49,4%), y de ellos fallecieron 10/77 (12,9%). La mediana de seguimiento fue de 43 días (33,0-48,0) en toda la cohorte, y 83 días (78,0-86,5) en los pacientes tratados con tocilizumab, sin pérdidas en el seguimiento. En 214 pacientes se aplicó la escala de riesgo COVID-GRAM, obteniendo un AUC de 0,72 (IC 95% 0,64-0,80). Los factores de riesgo independientes de mortalidad en los pacientes con ETM fueron la linfopenia ($<790/\text{mm}^3$), la troponina T >15 ng/L y la hipotensión arterial, y los factores independientes asociados a necesidad de VMI fueron la edad avanzada, la linfopenia y un pro-BNP >240 pg/mL. Los factores de riesgo independientes de mortalidad en los pacientes tratados con tocilizumab fueron la ausencia de respuesta precoz a tocilizumab evaluada mediante la escala de gravedad respiratoria de Brescia (BCRSS), y el índice de Charlson. La escala BCRSS, la evaluación subjetiva del médico que atiende al paciente y la respuesta al dímero-D se asociaron con una menor estancia media.

Se evaluaron los síntomas residuales de COVID-19 de forma prospectiva en 277 pacientes, de los cuales el 65,7% sufrieron formas graves de la infección a los 77 días (IQR 72-85) tras el debut. Se detectó SCP en 141 pacientes, 50,9% (IC 95% 45,0-56,7%), con síntomas leves en su mayoría. Se detectaron alteraciones en la espirometría en el 9,3% y radiológicas significativas en el 18,9%. No se hallaron factores predictores independientes de SCP.

Conclusiones

La mortalidad global en la cohorte fue del 15%, con notables diferencias en la mortalidad y en los factores de riesgo asociados entre los pacientes con limitación al esfuerzo terapéutico y con esfuerzo terapéutico máximo. La respuesta precoz a tocilizumab y una menor comorbilidad se asociaron con una mayor supervivencia, asimismo la respuesta precoz a tocilizumab se asoció a una menor estancia hospitalaria. La escala COVID-GRAM desarrollada y validada en población china con COVID-19 aguda mostró una precisión moderada para predecir enfermedad crítica en una cohorte de población mediterránea. La mitad de los supervivientes de COVID-19 presentaron SCP, con síntomas y secuelas radiológicas y espirométricas leves, y no se hallaron predictores independientes de SCP en el momento agudo de la infección.



5. ABSTRACT

Introduction

On December 31, 2019, the first cases of infection in humans by a new coronavirus, SARS-CoV-2, appeared, showing a great capacity of transmission and significant morbidity and mortality. On March 9, 2020, the first patient was admitted to the Dr. Balmis General University Hospital of Alicante, and in just eight weeks more than 300 patients with severe pneumonia were admitted. At a time when the scientific evidence was scarce and of low quality, an effort was made to collect data and examine major outcomes in the acute episode of the disease and in the medium-term follow-up in the survivors.

Objectives

To analyze the most relevant clinical outcomes (mortality and the need for orotracheal intubation) in the HGUA during the first wave of the pandemic, to assess the external validity of the COVID-GRAM prognostic score in a European population cohort, to describe the experience with tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and to analyze the clinical sequelae in the medium-term follow-up.

Methods

Retrospective part contains a cohort study in patients admitted to HGUA from March 3 to May 2, 2020, with confirmed SARS-CoV-2 pneumonia. The patients were classified into two categories, according to life expectancy prior to admission: limited therapeutic effort (LTE) and maximum care (MC). Demographic, comorbidities, clinical, laboratory and radiological variables, at admission and during follow-up, were included. Tocilizumab was administered in the event of rapid progression of respiratory failure, pulmonary infiltrates, or systemic inflammatory markers. Independent risk factors of death and orotracheal intubation and early tocilizumab response (<72h) were analyzed using multiple logistic regression analysis and odds ratio (95% CI) was obtained. The area under the curve (AUC) (95% CI) of the COVID-GRAM scale was analyzed in the cohort.

The prospective part consists of an observational cohort study of patients treated in HGUA Emergency Department between February 27 and April 29, 2020, with RT-PCR

confirmed SARS-CoV-2 infection. They were classified into patients without pneumonia, with mild pneumonia and severe pneumonia. They were offered a follow-up between weeks 10 and 14 through a comprehensive and structured visit, in which residual symptoms were collected and the study of the acute episode was completed with laboratory data, serology, chest X-ray, spirometry and a quality-of-life questionnaire, Euro-QoL. Predictors of post-acute COVID syndrome (PCS) defined as at least one relevant symptom, or significant spirometry or radiological abnormalities, were analyzed using multiple logistic regression models.

Results

A total of 306 patients were retrospectively included, 57.8% were men with a median age of 65 and 53.3% had a Charlson index ≥ 3 . Overall mortality was 46/306 (15.0%), 33/68 (48.5%) in LTE group, and 13/238 (5.5%) in MC group, of which 10 died in ICU and 3 in general wards. Among 238 patients in MC group, 77 (32.4%) received tocilizumab, of whom 33/77 (42.9%) had a Charlson index ≥ 3 . Thirty-eight of seventy-seven (49.4%) required mechanical ventilation, and 10/77 (12.9%) died. Median follow-up was 43 days (33.0-48.0) in the global cohort, and 83 days (78.0-86.5) in patients treated with tocilizumab, with no loss to follow-up. The COVID-GRAM risk score was applied in 214 patients, obtaining an AUC of 0.72 (95% CI 0.64-0.80). The independent risk factors for mortality in patients with MC were lymphopenia ($<790/\text{mm}^3$), troponin T >15 ng/L, and arterial low pressure, and independent factors associated with the need for IMV were advanced age, lymphopenia and a pro-BNP >240 pg/mL. Independent risk factors of mortality in patients treated with tocilizumab were early non-response to tocilizumab assessed by Brescia respiratory severity scale (BCRSS), and Charlson index. The BCRSS scale, subjective assessment of the attending physician, and response to D-dimer were associated with a shorter length stay.

Residual symptoms of COVID-19 were prospectively evaluated in 277 patients, of whom 65.7% suffered severe forms of infection 77 days (IQR 72-85) after onset. PCS was detected in 141 patients, 50.9% (95% CI 45.0-56.7%), with mostly mild symptoms. Spirometry abnormalities were detected in 9.3% and significant radiological changes in 18.9%. No independent predictors of PCS were found.

Conclusions

Overall mortality in the cohort was 15%, with notable differences in mortality and associated risk factors between patients with limited therapeutic effort and maximum care. Early response to tocilizumab and lower comorbidity were associated with longer survival, also early response to tocilizumab was associated with shorter hospital stay. The COVID-GRAM score developed and validated in the Chinese population with acute COVID-19 showed moderate accuracy in predicting critical illness in a Mediterranean population cohort. Half of the survivors of COVID-19 presented PCS, with mild symptoms and radiological and spirometric sequelae, and no independent predictors of PCS were found at the acute moment of infection.



I. INTRODUCCIÓN

Aparición de un nuevo coronavirus

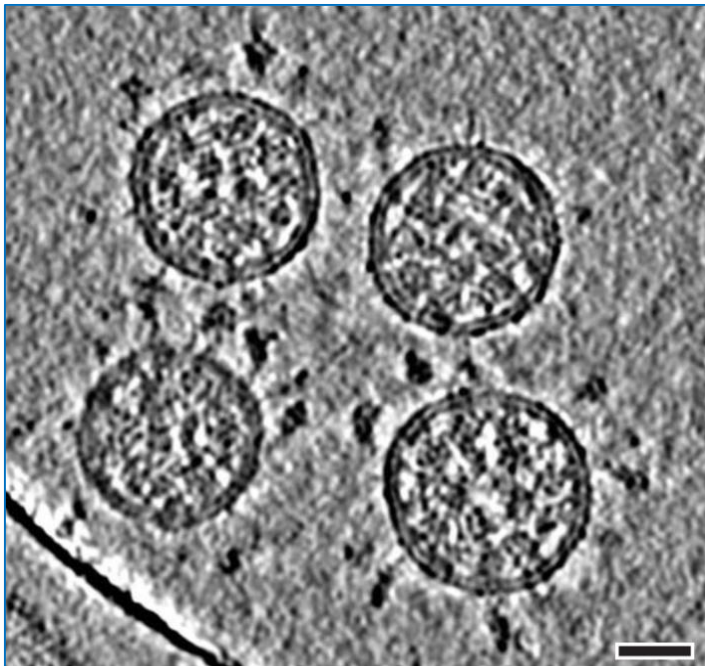
El coronavirus humano ha sido considerado hasta hace poco un patógeno de importancia menor, causante de infecciones leves como el resfriado común ¹. Sin embargo, en 2003 y 2012 emergieron dos variantes hasta entonces desconocidas, el SARS-CoV (Guangdong, China, 2003) y MERS-CoV (Jeddah, Arabia Saudi, 2012), responsables de sendas epidemias mundiales caracterizadas por una elevada morbilidad y mortalidad ². En diciembre de 2019, irrumpió una nueva variante de coronavirus en Wuhan (provincia de Hubei, en China), denominada coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2, del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), emparentada genéticamente con sus predecesores e igualmente capaz de transmitirse entre humanos y de generar enfermedad grave.

El murciélago es un reservorio habitual de numerosos coronavirus en la naturaleza. Por si solas, estas variantes no tienen capacidad para infectar directamente a los humanos, para lo cual son necesarias algunas modificaciones en su genoma. Actualmente, la hipótesis más aceptada es que algunos mamíferos domésticos infectados con estas variantes sirven de huésped intermedio para el desarrollo de las mutaciones necesarias para crear nuevas cepas capaces de infectar a los humanos ³. El epicentro de la epidemia de SARS-CoV-2 se situó en un mercado de abastos de Wuhan, donde estuvieron a la venta algunos de esos mamíferos que, probablemente, fueron los portadores de alguna de las variantes con capacidad para transmitirse a los humanos ⁴.

Estructura de SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, del género *Betacoronavirus*, igual que SARS-CoV y MERS-CoV. Reciben la denominación de coronavirus porque todos ellos presentan en su envoltura unas estructuras en forma de espículas o espinas que se proyectan hacia el exterior y que le dan el aspecto de corona radiada en su visión al microscopio (figura 1).

Figura 1. Crio-tomografía electrónica de viriones SARS-CoV-2.

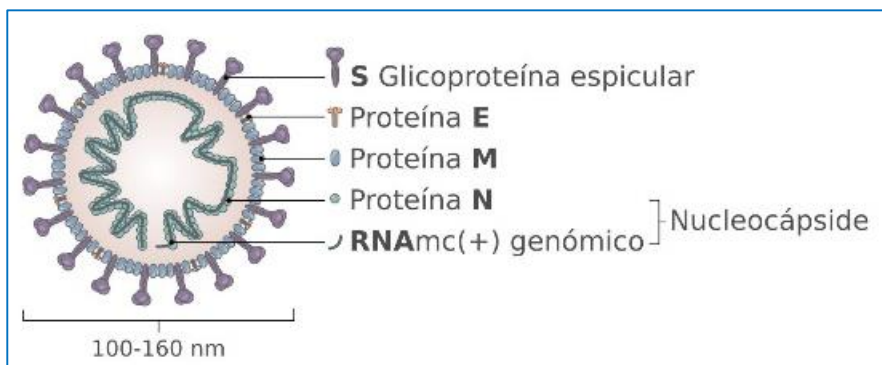


Barra de escala: 30 nm

Fuente: Turoňová et al., Science 2020;203–208 (3)

El genoma del virus SARS-CoV-2 contiene una única cadena de ARN que codifica la información para la formación de 4 proteínas estructurales: la proteína S (*spike protein*), la proteína E (*envelope*), la proteína M (*membrane*) y la proteína N (*nucleocapsid*). La proteína N está en el interior del virus, y las demás forman su envoltura. La proteína S está compuesta de tres proteínas ensambladas que forman las proyecciones hacia el exterior y que contienen el dominio con el que se unen al receptor

Figura 2. Estructura del virus SARS-CoV-2.



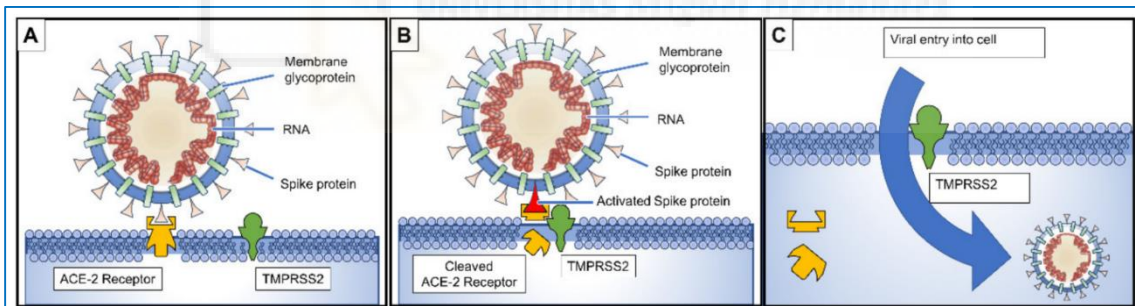
Fuente: modificado de www.norarte.es

de las células del huésped ⁵ (figura 2).

Invasión y replicación viral

Al igual que ocurre con SARS-CoV, SARS-CoV-2 se adhiere a la célula humana mediante la unión de la proteína S situada en su envoltura con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que se expresa en la membrana celular de prácticamente cualquier célula humana, especialmente en el epitelio respiratorio y gastrointestinal, pero también en otros tejidos como el riñón, el endotelio vascular y los testículos, entre otros ^{6,7}. La proteína S está formada por dos subunidades, S1 y S2 cuya participación es necesaria para la unión y la entrada en la célula. Inicialmente, la subunidad S1 contacta con el receptor de la ECA2, y posteriormente la subunidad S2 queda expuesta, lo que provoca la fusión de la envoltura del virus con la membrana celular y la entrada del material genético en el interior de la célula ⁸ (figura 3). Una vez dentro, se inicia el proceso de replicación viral.

Figura 3. Unión e invasión de SARS-CoV-2 en la célula.



(A) La proteína S de la superficie del coronavirus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en la superficie de la célula huésped; (B) La serina proteasa transmembrana de tipo II (TMPRSS2) se une al receptor ECA2 y lo escinde. En el proceso, la proteína S se activa; (C) La ECA2 escindida y la proteína S activada facilitan la entrada del virus. La expresión de TMPRSS2 favorece la entrada del coronavirus en la célula. Fuente: Rabi FA et al. *Pathogens* 2020;9:231. ⁹

El ciclo de replicación viral de SARS-CoV-2 se puede dividir en 5 fases: (i) unión y entrada en la célula, (ii) transcripción de la replicasa viral, (iii) transcripción y replicación genómica, (iv) traducción de proteínas estructurales, y (v) ensamblaje y liberación de viriones. Dentro de su envoltura, las partículas virales de SARS-CoV-2 cuentan con una hebra de ARN monocatenario de sentido positivo de 30 kilobases que codifica para la información para la formación de sus 4 proteínas estructurales: las proteínas N, E, M y

S. La proteína N protege al genoma del virus y, al entrar en la célula, se desarrolla para permitir al genoma de virus ser traducido directamente por los ribosomas de la célula infectada. Además, los virus necesitan los lípidos del huésped para su replicación y morfogénesis puesto que no cuentan con lípidos propios. Las otras tres proteínas estructurales (E, M, S) forman la envoltura del virus que se incrusta en la bicapa lipídica de la célula antes de emerger fuera de la célula ¹.

Respuesta inmune frente a SARS-CoV-2

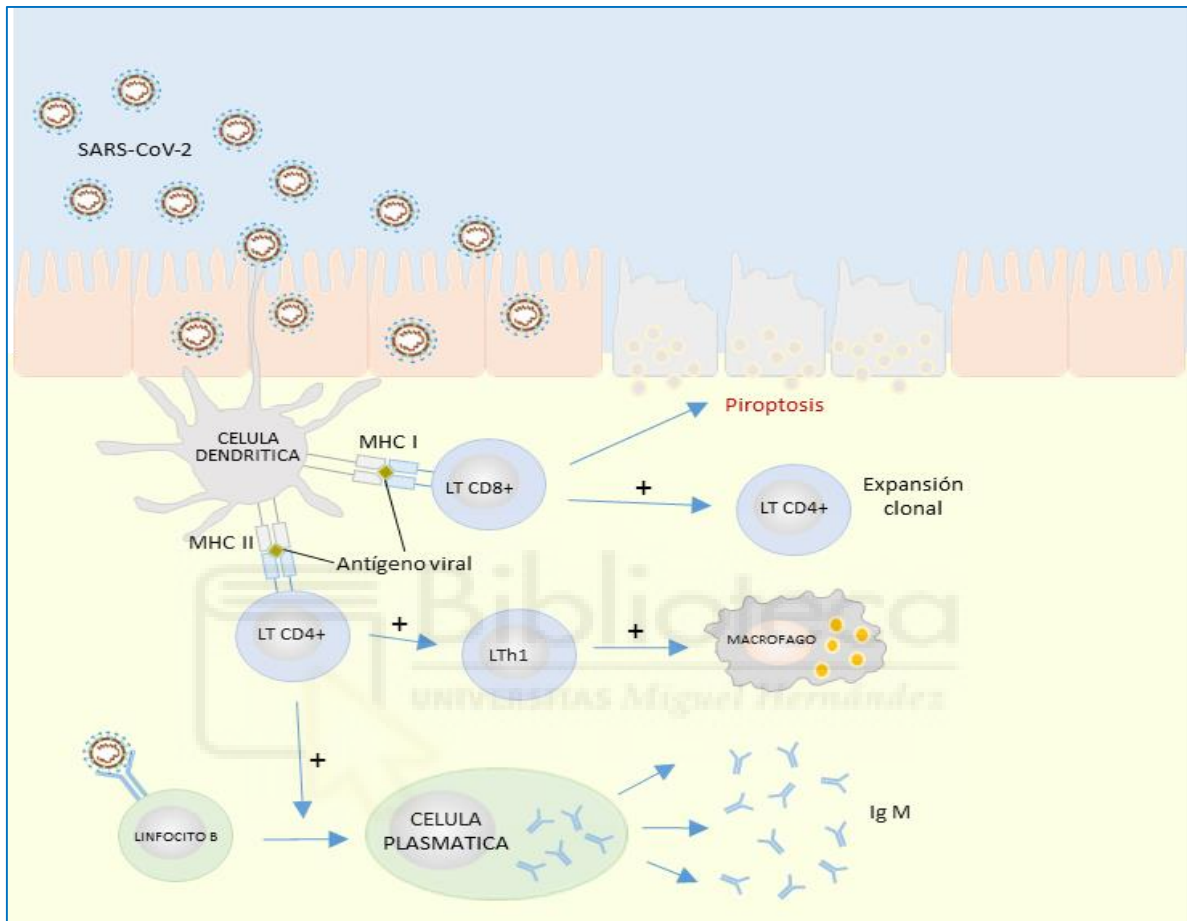
La inmunidad innata humana consta de dos componentes: humoral y celular. La respuesta humoral incluye elementos como el complemento, la coagulación-fibrinolisis, proteínas solubles que reconocen los glucanos en las superficies celulares (por ejemplo, la lectina), interferones (IFN), quimiocinas y anticuerpos, principalmente la inmunoglobulina M (IgM). La respuesta celular en la inmunidad innata cuenta con células *natural killer* (NK), células linfoides innatas y células T $\gamma\delta$, que limitan la propagación de la infección viral mediante la acción citotóxica sobre las células diana, la producción de citoquinas y la inducción de una respuesta adaptativa. ¹⁰

La entrada de SARS-CoV-2 en la célula desencadena una respuesta inmunitaria compleja: induce la activación del inflamosoma en los macrófagos y de la vía de la inflamación NF-kB, y promueve la producción de citoquinas proinflamatorias y la piroptosis, que consiste en el proceso de muerte celular programada sobre la célula infectada. El coronavirus SARS-CoV-2 inhibe la respuesta antiviral del interferón (IFN) I alterando su producción y función ¹¹, el cual representa, junto al IFN III, la principal línea de defensa frente a los virus ¹⁰.

La respuesta celular se inicia con la presentación por parte de las células infectadas de los péptidos del virus a los linfocitos T CD8 a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase 1 (figura 4). Los linfocitos T CD8 se activan generando su propia expansión clonal y promoviendo la formación de células T citotóxicas, capaces de lisar las células infectadas y de activar la producción de células T de memoria ¹². De manera simultánea, las células presentadoras de antígenos, formadas fundamentalmente por células dendríticas y macrófagos, activan a los linfocitos T CD4 mediante la unión al MHC de clase 2. Los linfocitos T CD4 activados promueven la

diferenciación de los linfocitos B hacia células plasmáticas encargadas de la producción de IgM, que es la inmunoglobulina predominante durante la primera semana desde el inicio de los síntomas.

Figura 4. Esquema de la respuesta inmune innata frente a la invasión celular de SARS-CoV-2.



LT: linfocito T; LTh1: linfocito T helper 1; Ig M: inmunoglobulina M; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad. Fuente: adaptado y modificado de Azkur AK, et al. *Allergy* 2020;75:1564-81. ¹²

Tormenta de citoquinas

Los estudios sugieren que la gravedad de la COVID-19 está relacionada con el desarrollo de una respuesta inflamatoria exagerada. Niveles más elevados de los marcadores inflamatorios se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad. Así, los pacientes con COVID-19 no supervivientes tienen valores superiores de proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina e interleucina 6 (IL-6) en plasma al ingreso que aquellos que sobreviven ^{13,14}, y éstos permanecen más elevados durante todo el curso de la enfermedad. El suero de los pacientes con COVID-19 grave muestran un perfil de interleucinas significativamente más elevado: IL-1, IL-7, IL-8, IL-10, diversos

factores de crecimiento (de fibroblastos, granulocito-macrófago, y factor estimulante de colonias granulocíticas), IFN- γ , y otras citoquinas proinflamatorias ¹⁵. Otros estudios demostraron hallazgos similares, con una elevación de los niveles de IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en pacientes con COVID-19 grave ^{16,17}. En situaciones no patológicas, estos mediadores forman parte de la respuesta inmunitaria innata que resulta necesaria para la eliminación de agentes infecciosos, pero cuando esa respuesta inmunitaria se ve amplificada de manera exagerada, se convierte en un evento nocivo para la célula huésped ¹⁸. A esa respuesta inflamatoria exagerada se le denomina hipercitoquinemia o tormenta de citoquinas.

Se han propuesto algunos mecanismos que explican el origen de la liberación masiva de citoquinas. Uno de ellos está relacionado con el fenómeno de piroptosis, inducido por SARS-CoV-2 sobre las células infectadas (figura 4). La destrucción de la célula se ve precedida por la liberación de IL-1 β , y posteriormente con la liberación del ARN del virus una vez destruida. Ambas señales provocan una potente respuesta en las células epiteliales circundantes con la consiguiente producción y secreción de citoquinas proinflamatorias, tales como IL-6, IFN- γ y diversas proteínas inflamatorias como MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4 y IP-10/CXCL4 ^{19,20}. Estas moléculas inflamatorias sirven, a su vez, para reclutar nuevos macrófagos activados y células T que contribuyen a amplificar la respuesta inflamatoria, con lo que se establece un ciclo de retroalimentación positiva. En el epitelio respiratorio, SARS-CoV-2 se une casi exclusivamente a los neumocitos tipo 2, encargados fundamentalmente de la producción de surfactante alveolar, pero que también cumplen un importante papel en la inmunidad innata. El neumocito tipo 2 es capaz de activar la vía de la inflamación mediada por NF- κ B, a través de la cual se desarrolla una respuesta sobre los macrófagos circundantes capaz de reclutar monocitos y linfocitos T, e inducir la liberación de nuevos mediadores inflamatorios ^{20,21}. Por otra parte, algunas evidencias indican que la infección grave por SARS-CoV-2 podría provocar una respuesta alterada en el IFN, lo cual estaría relacionado con un menor aclaramiento del virus de las células infectadas. Este mecanismo propuesto se ha visto reforzado por la respuesta favorable observada en los pacientes tratados con IFN α -2 β al inicio de la COVID-19 ²², y justificaría la relación observada entre una respuesta débil del IFN al debut de la enfermedad con el desarrollo

de una mayor gravedad ²³.

Síndrome de distrés respiratorio agudo

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) consiste en el desarrollo de un edema pulmonar no cardiogénico rápidamente progresivo que inicialmente se manifiesta como disnea, taquipnea e hipoxemia, y que evoluciona rápidamente a insuficiencia respiratoria ²⁴. Se caracteriza por la presencia de daño alveolar difuso con exudados celulares, descamación de neumocitos y formación de membrana hialina ²⁵.

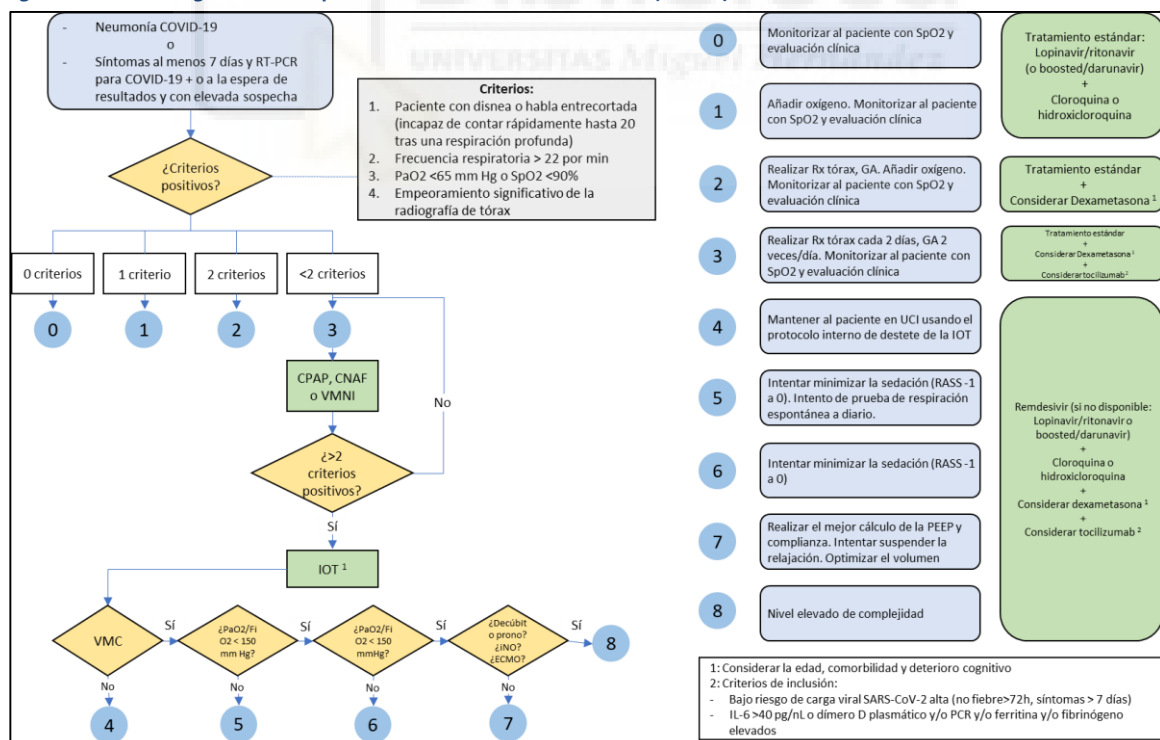
En el SDRA se distinguen tres fases: exudativa, proliferativa y fibrótica. En la fase exudativa, los macrófagos alveolares secretan mediadores proinflamatorios que aumentan la permeabilidad vascular y favorecen la necrosis de los neumocitos tipo I y II, así como la formación de microtrombos en los vasos pulmonares de pequeño calibre. El resultado es la producción de edema alveolar e intersticial pulmonar, la pérdida de surfactante y el depósito de células muertas (membranas hialinas). Estos cambios conducen a una disminución en la distensibilidad pulmonar y dificultan el intercambio gaseoso. En esta fase, se identifican los característicos infiltrados pulmonares bilaterales visibles en la radiografía de tórax y en la tomografía computarizada (TC), en la que se presentan como consolidaciones en vidrio deslustrado. En la fase proliferativa se inicia el proceso de reparación, con el restablecimiento de la integridad del revestimiento epitelial y la evacuación del líquido alveolar hacia la microcirculación pulmonar y linfática. Sin embargo, en algunos pacientes, la afectación pulmonar progresa hacia la fase fibrótica, caracterizada por una inflamación continua, daño extenso de la membrana basal, edema persistente, fibrosis intraalveolar e intersticial y daño microvascular. La fase fibrótica del SDRA se observa en una proporción de pacientes COVID-19 y se asocia a ventilación mecánica invasiva prolongada y mayor mortalidad ^{24,26}.

Los neumocitos de tipo 2 están presentes en el epitelio de las vías respiratorias de pequeño calibre y los alveolos y expresan los receptores ACE2 en su superficie. La afinidad de SARS-CoV-2 por estos receptores junto con la respuesta inmune al virus, van a determinar la evolución clínica de los pacientes infectados. Aproximadamente a los diez días del inicio de los síntomas, la neumonía asociada a COVID-19 puede evolucionar

hacia un SDRA que requiere ingreso en UCI, oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica, presentando un pronóstico más sombrío. Esta evolución es atribuible fundamentalmente a la respuesta inflamatoria y no tanto a la persistencia del virus en el organismo, dado que en muchos casos el SDRA se desarrolla incluso en ausencia detectable del virus ²⁷.

Se han desarrollado herramientas para optimizar el manejo terapéutico de los pacientes que experimentan un deterioro respiratorio. La escala de riesgo respiratorio de Brescia (BCRSS) ²⁸ permite adecuar el tratamiento a la situación de gravedad del paciente con COVID-19 utilizando unos pocos parámetros. Para cada paciente se obtiene una puntuación que varía entre 0 y 8 puntos, siendo 0 el nivel de menor gravedad y 8 el de mayor gravedad (figura 5). Con esta escala se pretende conseguir un manejo objetivo y homogéneo tanto para avanzar como para retroceder en el esquema de tratamiento incluido el soporte respiratorio y la indicación de algunos fármacos, como tocilizumab o corticoides sistémicos a dosis altas en enfermos de mayor gravedad ²⁹.

Figura 5. Escala de gravedad respiratoria de Brescia en COVID-19 (BCRSS)



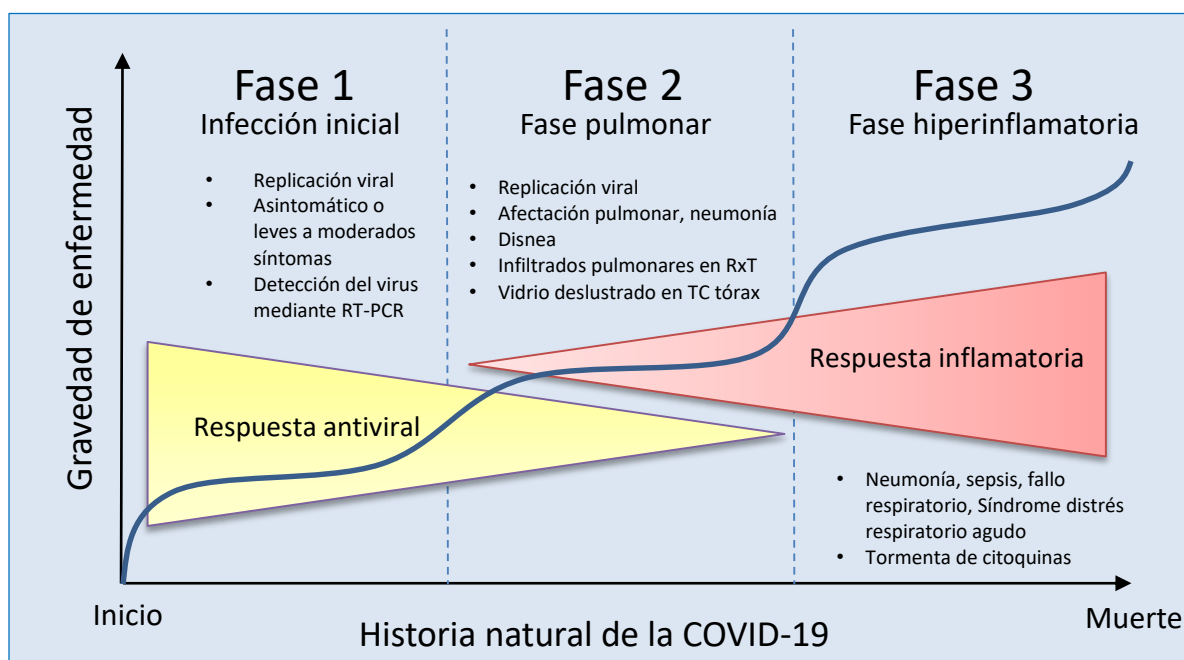
RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction; CPAP: continuous positive airway pressure; CNAF: cánula nasal de oxígeno alto flujo; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; IOT: intubación orotraqueal; VMC: ventilación mandatoria continua; iNO: óxido nítrico inhalado; ECMO: oxigenación con membrana extracorpórea; GA: gasometría arterial; RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale; PEEP: positive end-expiratory pressure.

Fuente: Adaptado de <https://www.mdcalc.com/brescia-covid-respiratory-severity-scale-bcrss-algorithm>

Historia natural de la COVID-19

Se pueden distinguir tres etapas o fases de gravedad en la historia natural de la COVID-19 ³⁰ (figura 6). La primera fase se caracteriza por la presencia de síntomas similares a los de una gripe, que pueden ser leves o moderados. En esta fase, el virus es detectable mediante PCR en exudados respiratorios. En esta fase inicial, los pacientes suelen estar asintomáticos, aunque pueden transmitir la enfermedad a otras personas; sin embargo, algunos pueden progresar a una segunda etapa, dependiendo de factores aún desconocidos. En la segunda fase, o fase pulmonar, es posible detectar síntomas similares a los de una neumonía, y mostrar opacidades pulmonares en la radiografía de tórax e imágenes en vidrio deslustrado en la TC. La neumonía en la COVID-19 a menudo se acompaña de hipoxemia grave. Dependiendo de la gravedad de la fase 2, algunos pacientes pueden mejorar y otros pueden empeorar y progresar hacia la tercera y última fase, en la que es necesaria la intubación y ventilación mecánica. Esta fase se caracteriza por la presencia de hiperinflamación y sepsis respiratoria, en la que el paciente a menudo requiere de ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI), y en la que, aproximadamente, la mitad de ellos fallecen. Desde el contacto con SARS-CoV-2 hasta la resolución completa de la enfermedad, pasando por el desarrollo sintomático de la COVID-19 y la convalecencia, pueden transcurrir entre 4 y 6 semanas.

Figura 6. Historia natural de la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2.



Fuente: Modificado de Dos Santos WG. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110493. (24)

Tras la exposición a SARS-CoV-2 se inicia un periodo de incubación con una duración variable entre 2 y 14 días, lo que ha servido como base para recomendar a los sujetos contagiados su autoaislamiento durante 14 días³¹. La aparición de los síntomas suele ocurrir dentro de los primeros 10 días, con una mediana de 4 días desde el contacto^{13,32}. Los síntomas más frecuentes son la fiebre (43%), la tos (50%), la disnea (28%), el dolor de garganta (20%), la cefalea (34%), las mialgias (36%), las náuseas (11%), el dolor abdominal (7%), la diarrea (19%) y la anosmia (8%)³³. Aproximadamente el 4% de los casos registrados en Estados Unidos de América fueron asintomáticos³³ y el 1% en China³⁴. La presentación clínica más frecuente es leve en el 81% de los casos (pacientes con neumonía leve o sin neumonía), seguido de un 14% de casos graves con disnea, taquipnea mayor de 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en sangre periférica (SpO₂) ≤ 93%, relación entre la presión arterial y la fracción inspirada de oxígeno (PaO₂ / FiO₂) < 300 mm Hg y/o infiltrados pulmonares mayores de 50% de los campos pulmonares dentro de las primeras 48 h; y un 5% críticos con fallo respiratorio, shock séptico y/o fracaso multiorgánico³⁴. Los pacientes con síntomas leves tienen un curso clínico más discreto y habitualmente no presentan alteraciones en la exploración radiológica, aunque algunos casos de inicio leve pueden desarrollar un empeoramiento clínico que habitualmente aparece dentro de la primera semana desde el inicio de los síntomas³⁵. Los casos más graves presentan afectación pulmonar, síntomas respiratorios como disnea, tos y expectoración, taquipnea, desaturación de oxígeno (SpO₂ < 94%) e hipoxemia en la gasometría (PaO₂ / FiO₂ < 300 mm Hg), y en las pruebas de imagen se observan consolidaciones en vidrio deslustrado, infiltrados pulmonares intersticiales, patrón en empedrado y múltiples consolidaciones parcheadas en ambos campos pulmonares^{32,36}. Algunas comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes, la presencia de antecedentes cardiovasculares o la enfermedad crónica respiratoria, presentan un mayor riesgo de COVID-19 grave, de necesidad de ventilación mecánica y/o de muerte³². Los pacientes más graves se han asociado a recuento de linfocitos más bajos, elevados leucocitos y de la relación neutrófilos-linfocitos, además de menor porcentaje de monocitos, eosinófilos y basófilos. También se han encontrado niveles más elevados de biomarcadores infecciosos, tales como lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina sérica, proteína C reactiva, procalcitonina,

dímero-D, citoquinas inflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), e interleucinas como IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-10, e IL-2R^{16,37}.

Tratamiento

Desde el inicio de la pandemia, la comunidad científica se ha tenido que enfrentar a numerosas dificultades para evitar el aumento de los contagios y reducir la mortalidad y la morbilidad de la COVID-19. Algunas de las más importantes están relacionadas con el rápido crecimiento de los casos debido a su elevada contagiosidad³⁸, con el aumento progresivo de fallecidos debido al desarrollo de un síndrome de distrés respiratorio y fallo multiorgánico, con la ausencia de tratamientos específicos y con una evidencia científica insuficiente¹. Muchos de los fármacos que se han propuesto para tratar la infección por SARS-CoV-2 han surgido de los resultados obtenidos en las epidemias anteriores de coronavirus, SARS-CoV y MERS-CoV³⁹. Entre estos fármacos se encuentran agentes antivirales como lopinavir/ritonavir y remdesivir, fármacos con efecto inmunomodulador como hidroxiquina y azitromicina, agentes fundamentalmente antiinflamatorios como los corticosteroides, y otros fármacos destinados a inhibir el efecto de la liberación masiva citoquinas como tocilizumab y anakinra. También se ha empleado la terapia de plasma convaleciente y anticoagulantes como profilaxis frente a la respuesta protrombótica observada en el SDRA producido en la COVID-19.

Antivirales

Lopinavir/ritonavir fue empleado con éxito durante la epidemia de SARS-CoV en 2003 y se propuso como tratamiento en la COVID-19. Sin embargo, en un ensayo clínico posterior realizado en 199 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada no se demostró eficacia, por lo que posteriormente fue retirado del esquema habitual de tratamiento en la COVID-19⁴⁰.

Remdesivir había mostrado eficacia en el tratamiento en los coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV. Los estudios muestran que remdesivir consigue un potente bloqueo sobre SARS-CoV-2 incluso con bajas concentraciones del fármaco y ensayos clínicos posteriores han ayudado a definir mejor su utilidad, demostrando que es capaz de reducir ligeramente la mortalidad en pacientes hospitalizados que no requieren

ventilación mecánica o ECMO ³⁹.

Antinflamatorios e inmunomoduladores

El uso de cloroquina como tratamiento de la infección SARS-CoV-2 se propuso tras un estudio en China con 100 pacientes durante el primer brote de la enfermedad en el que se obtuvo una reducción de la gravedad de la neumonía, mejoría de la imágenes radiológicas pulmonares, un aumento de la negativización del virus y un acortamiento de la duración de la enfermedad ⁴¹. Hidroxicloroquina es una variante de la cloroquina que presenta menor toxicidad ocular y mayor eficacia. Estudios posteriores no han demostrado mejoría en la mortalidad, en la necesidad de ventilación mecánica, ni en la estancia hospitalaria, mientras que se asocia con un aumento de los efectos adversos, por lo que existe una evidencia fuerte en contra de su uso en el tratamiento de la COVID-19 ³⁹.

La azitromicina muestra actividad antiinflamatoria, induce la actividad del IFN I (α , β) y tipo III (IFN- λ) en células de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ha demostrado capacidad para reducir la carga viral in vitro frente a algunos virus ³⁰. Al inicio de la pandemia, se propuso el uso de azitromicina como tratamiento solo o en combinación con hidroxicloroquina. Desafortunadamente, los estudios posteriores no apoyaron el uso de azitromicina de forma sistemática para el tratamiento de la COVID-19 debido a la falta de eficacia y al potencial riesgo de aparición de resistencias bacterianas ⁴².

Los corticosteroides han sido empleados previamente en el tratamiento del SDRA, sin embargo, estudios previos asociaron su uso con una mayor mortalidad y un retraso en el aclaramiento del virus MERS-CoV en pacientes críticos ⁴³. La experiencia recogida en pacientes con SARS-CoV reportó una mayor incidencia de infecciones bacterianas y fúngicas, un menor aclaramiento del virus, y efectos adversos como la psicosis, la hiperglucemia, la necrosis avascular y osteoporosis ⁴⁴. A pesar de ello, se propuso como un fármaco útil en pacientes graves con ventilación mecánica invasiva en COVID-19 durante la fase hiperinflamatoria, utilizando dosis elevadas (1-2 mg/Kg/día), con resultados favorables pese a la elevada mortalidad registrada ³⁵. Posteriormente, se ha demostrado que el uso de bajas dosis de metilprednisolona antes del desarrollo de

SDRA consigue reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave ⁴⁵, y en julio de 2020, se publicaron los primeros resultados del ensayo clínico RECOVERY, en el que se observó una reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19 que requerían oxígeno o ventilación mecánica invasiva tratados con dexametasona ⁴⁶.

Inhibidores del síndrome de liberación de citoquinas

Los casos de COVID-19 más graves se han relacionado con el desarrollo de una tormenta de citoquinas y de SDRA. Por este motivo, se ha propuesto el uso de potentes fármacos inmunomoduladores para su tratamiento.

Tocilizumab

La IL-6 ocupa un papel central en la patogénesis de la respuesta inflamatoria. La producción excesiva de IL-6 desencadena un conjunto de respuestas biológicas que contribuyen al daño orgánico: la maduración de células T *naïve* en células T efectoras, la inducción de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en las células epiteliales y el aumento de la permeabilidad de los vasos ⁴⁷. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-6 recombinante humanizado que es capaz de unirse al receptor IL-6 tanto en su forma soluble (sIL-6R) como en su forma transmembrana (mIL-6R) ⁴⁸. Al inicio de la pandemia, un estudio evaluó la eficacia de tocilizumab en 21 pacientes chinos con COVID-19, obteniendo una rápida mejoría clínica en pacientes graves y críticos, y con mejoría de la mortalidad ⁴⁹. Tocilizumab ha sido objeto de numerosos ensayos clínicos aleatorizados, y actualmente se recomienda su uso en pacientes con COVID-19 grave. Los resultados de los estudios mostraron una reducción en la mortalidad y en la necesidad de ventilación mecánica invasiva asociada a tocilizumab en comparación con el tratamiento estándar ³⁹.

Anakinra

IL-1 es una de las principales interleucinas implicadas en la respuesta inflamatoria asociada a la inmunidad innata ⁵⁰. Anakinra es un antagonista del receptor de interleucina IL-1 que bloquea la actividad de IL-1 α e IL-1 β , utilizado previamente en enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, que además ha mostrado un adecuado perfil de seguridad y una vida media corta lo que permite interrumpir el tratamiento en caso de necesidad ⁵¹. Anakinra consigue reducir la mortalidad en pacientes

hospitalizados con neumonía COVID-19 moderada-grave, especialmente en pacientes con proteína C reactiva elevada ⁵².

Mortalidad

Las epidemias de SARS-CoV y MERS-CoV destacaron por su elevada tasa de mortalidad, del 11% y el 40% respectivamente ^{53,54}, por lo que era previsible que el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 mostrara al menos un potencial similar de mortalidad. Desde los primeros casos descritos, la COVID-19 se presentaba con un amplio espectro de enfermedad que iba desde casos asintomáticos o con escasos síntomas, hasta un número variable de casos graves y muertes. Al inicio de la pandemia, se han publicado cifras de mortalidad variables según la población de estudio, por lo general más bajas en asiáticos, en comparación con países occidentales. Así, la mortalidad global en China fue del 2,3%, mientras que en EEUU fue del 5,4%. La mortalidad también se ha visto influida por el grupo de población incluida, en especial en relación con la edad, siendo muy superior en pacientes mayores. En China, los pacientes mayores de 80 años registraron una mortalidad superior al 14%, mientras que descendía a un 8% en edades entre los 70-79 años, y era sensiblemente más baja en pacientes de menor edad ³⁴. La mortalidad en pacientes críticos también fue muy elevada, cercana al 50% ³⁴. Igualmente, en EEUU se reportaron cifras de mortalidad del 28% en pacientes mayores de 80 años, del 16% entre los 70-79 años, y cifras significativamente más bajas en franjas de edad inferiores ³³.

Al igual que en otras enfermedades infecciosas con presencia de enfermos críticos y muertes, resulta de gran interés disponer de herramientas capaces de predecir precozmente qué pacientes van a desarrollar formas de enfermedad grave, con alto riesgo de mortalidad. Con este objetivo, Liang W. *et al.* ⁵⁵ elaboraron y validaron una puntuación clínica de riesgo de enfermedad crítica en población asiática, la escala COVID-GRAM, gracias a la cual conseguían predecir con precisión qué enfermos con COVID-19 iban a desarrollar enfermedad crítica (definida como ingreso en UCI, necesidad de VMI o muerte). Sin embargo, debido a las diferencias en la edad y la comorbilidad entre la población asiática y las poblaciones occidentales (europea y americana), resulta imprescindible comprobar la validez de esta herramienta en

poblaciones no asiáticas.

Síndrome de COVID post-agudo

Tras el inicio de la pandemia, se describieron los primeros casos de pacientes con síntomas persistentes que permanecían incluso varias semanas después del episodio agudo de la infección. Entre los más frecuentes se incluían el cansancio, la disnea, el dolor torácico y las artralgias ⁵⁶. Los supervivientes de las anteriores epidemias de SARS-CoV y MERS-CoV presentaron síntomas residuales, deterioro de la función pulmonar, de la capacidad de ejercicio y trastornos psicológicos incluso un año después de la fase aguda de la enfermedad ^{57,58}, por lo que era probable que SARS-CoV-2 mostrara un comportamiento similar. Se han empleado diferentes términos y diferentes formas de definirlos, como *“post-COVID condition”* acuñado por la OMS ⁵⁹, *“long COVID”*, *“Post-COVID-19 syndrome”* o *“Post-acute COVID-19 syndrome”*, entre otros ⁶⁰. Estos términos hacen referencia a un conjunto de síntomas que persisten después de varias semanas de haber superado el episodio agudo, o bien a otros nuevos que aparecen después de la infección. Aunque los casos más graves de enfermedad aguda desarrollan un síndrome post-COVID-19 con más frecuencia, pacientes de cualquier gravedad pueden desarrollar síntomas residuales, que se pueden prolongar durante muchos meses ⁶¹.

Los mecanismos fisiopatológicos de la COVID-19 post-aguda incluyen cambios específicos producidos por el virus, alteraciones inmunológicas que desembocan en un daño inflamatorio en respuesta a la infección aguda, y secuelas habituales observadas en el enfermo post-crítico ⁶². En algunos pacientes, el virus puede persistir durante meses tras el episodio agudo, lo que podría originar una respuesta inflamatoria mantenida. Otro mecanismo implicado sería una posible disfunción de las células T, similar a lo observado en las enfermedades autoinmunes. En pacientes COVID-19 se ha observado disfunción tiroidea, lo que podría estar relacionado, a su vez, con la fisiopatología de la autoinmunidad de los linfocitos T. Asimismo, los linfocitos B también pueden verse implicados en la autoinmunidad. También se ha apuntado a un fenómeno de disbiosis intestinal persistente, consecuencia de la afectación de la célula intestinal por SARS-CoV-2, que podría justificar tanto los síntomas persistentes gastrointestinales como los neurológicos de la COVID-19 prolongada.

Se han propuesto algunos factores de riesgo de síndrome de COVID-19 post-agudo, entre los que se encuentran marcadores inflamatorios, como el dímero-D, la proteína C reactiva y la IL-6, marcadores de daño miocárdico, como la troponina T, y otros como la linfopenia ⁶⁰. Las características clínicas más fuertemente asociadas a la COVID-19 persistente son el género femenino, la presencia de más de cinco síntomas al inicio de la enfermedad y una mayor gravedad de la infección durante la fase aguda ⁶³.

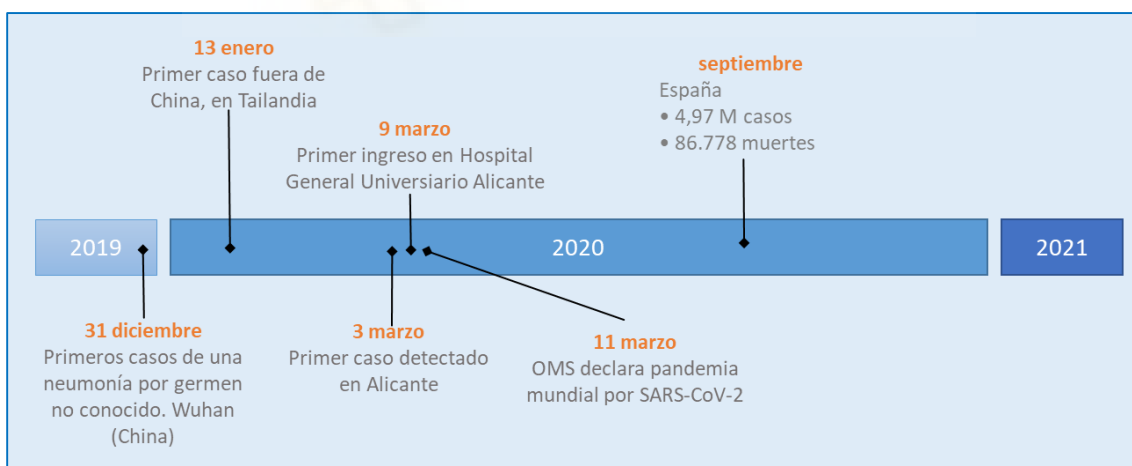
El síntoma respiratorio más frecuente en el síndrome de COVID-19 post-agudo es la disnea. Algunos estudios revelan cambios fibróticos en la TC de tórax ⁶⁴, alteraciones en la difusión pulmonar, hipoxemia persistente con necesidad de oxigenoterapia y una disminución de la distancia caminada en la prueba de la marcha de los 6 minutos ^{65,66}. El dolor torácico y las palpitaciones también se han descrito como síntomas residuales tras el episodio agudo de la COVID-19. Entre los mecanismos fisiopatológicos asociados al daño cardíaco se incluyen la invasión directa del virus, el daño en el miocardio, en el pericardio y en los sistemas de conducción eléctrica, producidos por la respuesta inflamatoria, la regulación a la baja de la ECA-2 y alteraciones en la regulación del eje renina angiotensina-aldosterona ^{67,68}. También se han descrito mialgias, astenia, depresión y ansiedad, trastornos del sueño, cefalea ⁶⁹, anosmia, disgeusia ⁷⁰ y deterioro cognitivo ^{71,72}. Se ha demostrado que SARS-CoV-2 puede causar cambios en el parénquima y los vasos cerebrales, probablemente como reflejo de una respuesta proinflamatoria y protrombótica, aunque la invasión directa del virus es otro de los posibles mecanismos implicados ⁷³. Igualmente se han descrito secuelas renales, endocrinológicas, gastrointestinales y dermatológicas. Existe evidencia de invasión de SARS-CoV-2 en el parénquima renal, con presencia de necrosis tubular aguda como hallazgo patológico principal, lo que conlleva a un deterioro de la función renal, necesidad de hemodiálisis y una mayor mortalidad en este grupo de pacientes, especialmente en enfermos de cuidados críticos ⁷⁴. Se han descrito casos de cetoacidosis diabética en pacientes sin diabetes mellitus conocida semanas o meses después de la resolución de los síntomas de COVID-19 ⁷⁵. Y un estudio publicado por el grupo de investigación de Alicante, *COVID19-ALC*, encontró niveles bajos de testosterona en pacientes con una peor calidad de vida relacionada con la salud a las 8-12 semanas post-COVID, como consecuencia probablemente del daño del virus sobre el eje hipofisis-

gonadal masculino ⁷⁶.

La COVID-19 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante

El 31 de diciembre de 2019, se notificó un aumento repentino de casos de neumonía en la ciudad china de Wuhan. El 5 de enero de 2020, un total de 44 neumonías fueron atribuidas a un patógeno no conocido hasta ese momento. Dos días después, el 7 de enero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que habían identificado un nuevo coronavirus, que posteriormente pasó a ser denominado SARS-CoV-2. El 13 de enero, se notificó en Tailandia el primer caso fuera de China. El 30 de enero, la OMS reportó un total de 7818 casos a nivel mundial, afectando a 18 países, y se habían contabilizado 170 muertes en China ¹. El virus se extendió con gran rapidez por todo el mundo y el 11 de marzo la OMS declaró la situación de pandemia mundial. El 31 de enero se detectó el primer caso en España, en La Gomera, y aproximadamente tres meses después de la aparición de los primeros casos en Wuhan se identificó el primer caso de COVID-19 en Alicante. En septiembre de 2020, en España se habían registrado casi 5 millones de casos y había provocado más de 86 mil muertes (figura 7).

Figura 7. Línea del tiempo del brote de la infección por SARS-CoV-2 desde su origen hasta su llegada a Alicante.



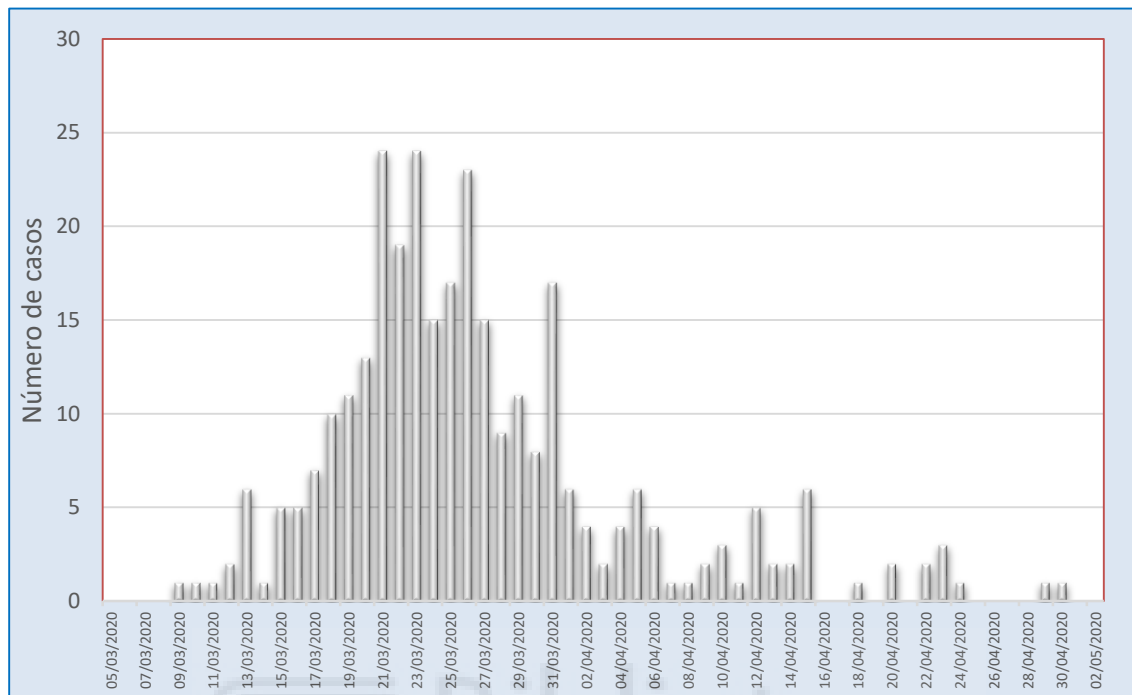
El 9 de marzo de 2020 ingresó el primer paciente con infección por SARS-CoV-2 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Se trataba de un paciente de mediana edad, con antecedente de tabaquismo e hipertensión arterial que presentaba fiebre, tos, disnea e infiltrados pulmonares periféricos en la radiografía de tórax. En los

días sucesivos se fueron incrementando los ingresos por neumonía COVID-19 hasta alcanzar una tasa máxima de 24 hospitalizaciones al día entre los días 21 y 23 de marzo (figura 8).

Los casos se multiplicaron en apenas dos semanas, llegando a alcanzar un máximo de 150 pacientes ingresados con neumonía COVID-19 grave en sala convencional y varias decenas más en las unidades de cuidados intensivos. Este rápido incremento de los ingresos obligó a realizar una reorganización en el funcionamiento del hospital a todos los niveles. Se suspendieron las cirugías programadas y las consultas externas presenciales, que pasaron a ser prioritariamente telemáticas. Las plantas de hospitalización convencionales se transformaron en “plantas COVID” para el cuidado de los enfermos aislados, y se ampliaron las plantillas con nuevo personal sanitario: mayor dotación de enfermería, auxiliares de enfermería y médicos. Los servicios centrales tales como Medicina Preventiva, Radiología, Microbiología, Análisis Clínicos o Anatomía Patológica adaptaron su actividad a las nuevas necesidades. Los servicios de Medicina Intensiva y Anestesiología dedicaron todos sus recursos a atender a estos enfermos hasta agotar su capacidad, por lo que tuvieron que habilitar espacios adicionales, como quirófanos y salas adyacentes; y el Servicio de Urgencias modificó su protocolo habitual de actuación para hacer frente a la fuerte demanda de pacientes con sospecha de COVID-19. Paralelamente a esta transformación, los servicios médicos encabezados por Enfermedades Infecciosas, Medicina Interna y Neumología, junto con Urgencias, Servicios Centrales y Cuidados Intensivos, se organizaron para elaborar e implantar un protocolo de diagnóstico y manejo de los pacientes COVID-19 hospitalizados, desde su atención en Urgencias hasta el alta al domicilio y su seguimiento posterior. El equipo COVID se reunía diariamente tras la jornada de la mañana para discutir el manejo terapéutico de los casos más graves y coordinar la entrada y salida en las Unidades de Cuidados Intensivos y la emergente Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios. Paralelamente a la transformación sanitaria que sufrió el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, se constituyó un comité de investigación COVID-19 y un equipo

estadístico dentro del grupo de investigación del HGUA, COVID-ALC research group.

Figura 8. Curva epidemiológica de los ingresos hospitalarios de la primera ola de COVID-19 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.



Justificación de la tesis

Pocos meses después de la irrupción de un nuevo coronavirus en China, la enfermedad se había extendido por todo el mundo, y el conocimiento científico de la enfermedad todavía era muy escaso y de baja calidad. En marzo de 2020, la OMS declaró la situación de pandemia mundial, con millones de infectados y una tasa de mortalidad muy elevada, y se inició la primera ola de contagios de COVID-19 en la ciudad de Alicante (sureste de España). En ese momento, todavía no se conocían completamente y con seguridad los mecanismos de propagación del virus, las medidas más eficaces para evitar el contagio, la eficacia de los tratamientos que habían servido en anteriores brotes de coronavirus, no existían nuevos tratamientos específicos para SARS-CoV-2 capaces de reducir la virulencia de la enfermedad y, por supuesto, no existían vacunas frente a SARS-CoV-2 y no se conocían las estrategias más viables para el control de la enfermedad. Mientras se estaban iniciando los primeros ensayos clínicos de los tratamientos disponibles en ese momento, resultaba de gran interés científico recoger nuestra experiencia en relación al comportamiento del virus en los diferentes grupos de edad y comorbilidad, así como la mortalidad, los factores de riesgo y la respuesta a los

tratamientos recomendados en ese momento por la comunidad científica.

Esta tesis reúne los resultados más relevantes de la cohorte de pacientes hospitalizados en el HGUA durante la primera ola de la pandemia. Los resultados incluyen: (1) las características clínicas de la cohorte, los tratamientos empleados, la evolución, las complicaciones y la mortalidad; (2) un análisis de la validez de una escala asiática de pronóstico de enfermedad crítica, específica de COVID-19, en nuestra población europea; (3) la experiencia obtenida en un subgrupo de pacientes de mayor gravedad tratados con tocilizumab; y (4) la descripción y el análisis de las secuelas clínicas a medio plazo en los supervivientes.







II. HIPÓTESIS

1. Existirán características clínicas diferenciales en los pacientes con COVID-19 que estarán asociadas a una peor evolución y mayor mortalidad, especialmente en aquellos con una baja expectativa de vida previa a la infección (ancianos con elevado número de comorbilidades o con enfermedad previa avanzada e irreversible).
2. La escala pronóstica COVID-GRAM, previamente validada en pacientes con COVID-19 en China, no será completamente aplicable en población mediterránea, debido a diferencias importantes en la edad y la comorbilidad.
3. El tratamiento con tocilizumab, un antagonista de los receptores de la interleucina 6, impactará favorablemente en la evolución clínica de los pacientes COVID-19 que experimenten una respuesta inflamatoria intensa.
4. Los enfermos con COVID-19 grave padecerán síntomas residuales y/o trastornos funcionales durante más tiempo, tras superar la fase aguda de la infección, que aquellos con enfermedad leve.



III. OBJETIVOS

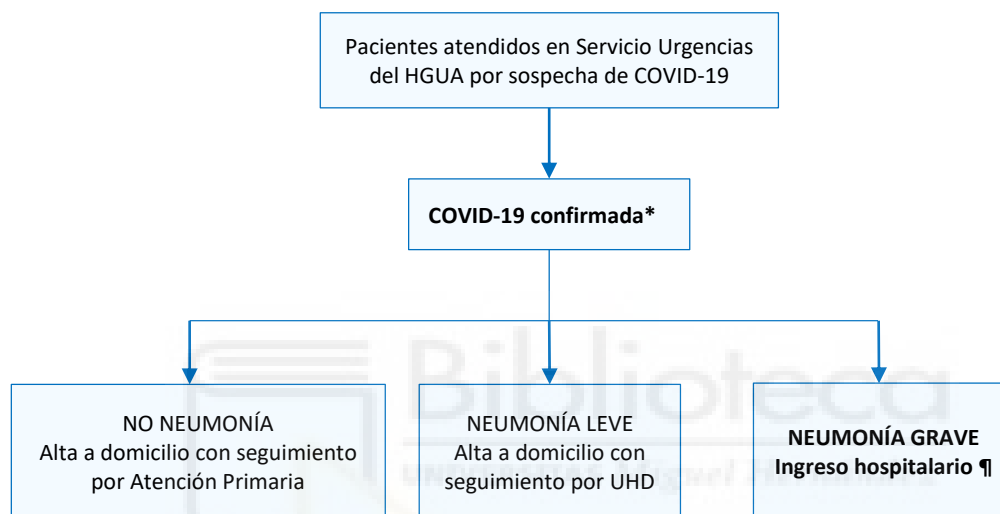
1. Analizar el impacto de un enfoque categorizado según el manejo terapéutico en la mortalidad e ingreso en UCI, y los factores de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.
2. Evaluar la validez externa de la escala de riesgo clínico 'COVID-GRAM' de predicción de enfermedad crítica, desarrollada en población asiática, en una cohorte de pacientes ingresados con COVID-19 en el HGUA.
3. Describir la experiencia clínica con tocilizumab en pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 en el HGUA durante la primera ola de la pandemia, y determinar los predictores de mortalidad, ingreso en UCI e intubación orotraqueal en el seguimiento.
4. Analizar los síntomas persistentes a medio plazo en pacientes recuperados de COVID-19 a través de una evaluación clínica integral y estructurada, así como evaluar los factores predictores del síndrome de COVID-19 post-agudo en la fase aguda de la infección.



IV. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se divide en una PARTE RETROSPECTIVA, en la que se analizan los resultados clínicos más relevantes de los pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 grave durante la primera ola de la pandemia, y una PARTE PROSPECTIVA en la que se evalúan las secuelas clínicas a medio plazo tras la fase aguda de la COVID-19 (figura 9).

Figura 9. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio (parte retrospectiva y parte prospectiva).



(*) Pacientes incluidos en la parte prospectiva del estudio.

(¶) Pacientes incluidos en la parte retrospectiva del estudio.

HGUA: Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante; COVID-19: enfermedad por el coronavirus SARS-CoV-2; UHD: Unidad de Hospitalización a Domicilio.

PARTE RETROSPECTIVA

Diseño

Estudio de cohortes retrospectivo que cumple con los principios éticos de la Declaración de Helsinki ⁷⁷. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación (CEIm) del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) (número de referencia CEIm PI2020-056; número de referencia ISABIAL 200145) (Anexo 14).

Cohorte de estudio

En la parte retrospectiva, se incluyen pacientes ingresados con neumonía grave

por SARS-CoV-2 confirmada mediante *Reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) positiva en una muestra biológica, fundamentalmente en aspirado nasofaríngeo, o con alta sospecha de COVID-19 a pesar de PCR negativas de forma repetida, entre el 3 de marzo y el 2 de mayo de 2020 en el HGUA. El registro de pacientes incluidos se realizó con los datos facilitados por el Servicio de Admisión y Documentación clínica, el Departamento de Microbiología y el Servicio de Medicina Preventiva del HGUA. Desde el Servicio de Urgencias estaba indicado el ingreso hospitalario cuando cumplía alguno de los tres criterios:

1. Síntomas graves y/o con una situación clínica precaria,
2. Hipoxemia ($\text{SatO}_2 < 94\%$, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$), o
3. Infiltrados pulmonares extensos (multilobares o bilaterales).

Categorización de la cohorte

Los pacientes fueron categorizados en dos grupos: pacientes con opción a cuidados terapéuticos máximos (CTM) y pacientes con limitación al esfuerzo terapéutico (LET). La decisión de pertenecer al grupo de LET fue tomada conjuntamente entre el facultativo responsable y la familia, y se reservó para pacientes con una baja expectativa de vida, edad avanzada y elevada comorbilidad, o en aquellos con enfermedad previa extremadamente grave o enfermedad avanzada e irreversible. La principal diferencia en relación al manejo terapéutico entre ambos grupos, fue que en los pacientes con LET no se consideró la opción de ingreso en la UCI ni de intubación orotraqueal (IOT).

Equipo COVID

Formado por una representación de médicos de los servicios de Enfermedades Infecciosas, Medicina Interna y Neumología junto con otras especialidades médicas implicadas en la atención de los pacientes COVID-19 hospitalizados. Se convocaron reuniones diarias en las que el equipo COVID discutía junto con Medicina Intensiva y Anestesiología, el tratamiento más adecuado para los casos más graves.

Protocolo de manejo terapéutico

Las decisiones sobre el tratamiento en los pacientes COVID-19 hospitalizados se tomaron de acuerdo con un protocolo local, consensuado y actualizado según las recomendaciones internacionales de expertos y la evidencia científica más reciente del momento, accesible desde internet (tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 o con alta sospecha clínica, versión 1.0, del 18 de marzo de 2020.

Pacientes ambulatorios	Infeción respiratoria sin neumonía	Observación
	Infeción respiratoria sin neumonía+comorbilidad	Observación e individualizar el tratamiento
Pacientes ingresados	Neumonía en paciente no graves, menor de 65 años, sin comorbilidad	Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) 2 comprimidos de 200 mg/50 mg cada 12 horas vía oral. Utilizar la solución (5 mL/12 h) en pacientes con imposibilidad de deglución + Hidroxiclороquina 400 mg/12 h (dosis 1), seguido de 200 mg/12 h vía oral
	Neumonía en paciente grave, mayor de 65 años o con comorbilidad	Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) 2 comprimidos de 200 mg/50 mg cada 12 horas vía oral. Utilizar la solución (5 mL/12 h) en pacientes con imposibilidad de deglución + Hidroxiclороquina 400 mg/12 h (dosis 1), seguido de 200 mg/12 h vía oral + / - Valorar interferón beta 1b (Betaferon®) 250 mg/48 h sc
	Progresión de insuficiencia respiratoria	Solicitud de remdesivir: 200 mg/d (dosis 1), seguido de 100 g/d (dosis 2-dosis 10) y mientras mantener lopinavir/ritonavir + hidroxiclороquina + interferón beta 1b una vez se disponga de remdesivir suspender lopinavir/ritonavir + interferón beta 1b
	Si distrés respiratorio e IOT (UCI)	Añadir tocilizumab 400 mg iv dosis única. Valorad nueva administración a las 12 h según evolución (máximo 3 administraciones) + metilprednisolona 1-2 mg/kg/día durante 5 días

En el anexo 5 se presenta la versión 6.0 de las actualizaciones del protocolo. En los anexos 6 al 10 se presentan los protocolos para la tromboprolifaxis, el cribado de VHB, la terapia de soporte respiratorio, la sedación paliativa y la vigilancia del intervalo QT en pacientes que recibieron tratamiento con azitromicina e hidroxiquina.

Tratamiento farmacológico

El esquema de tratamiento farmacológico incluía el uso de hidroxiquina, azitromicina y lopinavir/ritonavir como tratamiento estándar, de acuerdo con las recomendaciones de nuestro protocolo local (tabla 1).

El uso de otros tratamientos como tocilizumab, anakinra, corticoides sistémicos e inmunoglobulinas se reservaba para los casos más graves y su indicación era discutida en reuniones diarias organizadas por el equipo COVID.

Criterios de indicación de tocilizumab

El tratamiento con tocilizumab estaba indicado en pacientes con:

1. Rápida progresión del fallo respiratorio.
2. Respuesta inflamatoria sistémica grave (IL-6 > 40 pg/mL, ferritina > 1000 mg/L, proteína C reactiva > 5 mg/dL, recuento de linfocitos < 900 células/mm³, lactato deshidrogenasa > 300U/L y/o dímero-D > 500 µg/mL).
3. Progresión radiológica significativa.

Variables y recogida de datos

Los datos fueron extraídos de forma retrospectiva de la historia clínica electrónica.

a. Variables explicativas:

- Demográficas:
 - Edad: años.
 - Género: hombre; mujer.

- Paciente institucionalizado: sí; no.
- Personal sanitario: sí; no.
- Neumonía COVID-19 nosocomial (definida como aquella en la que los síntomas comienzan a partir de los 7 días posteriores al ingreso previo o se inician a partir del séptimo día del ingreso actual): sí; no.
- Antropométricas:
 - Peso: Kg.
 - Talla: metros.
 - Índice de masa corporal (IMC): Kg/m².
- Hábitos tóxicos:
 - Tabaquismo: sí; no.
 - Enolismo: sí; no.
 - Consumo de otras drogas: sí; no.
- Comorbilidades:
 - Hipertensión arterial (HTA): sí; no.
 - Diabetes mellitus (DM): sí; no.
 - Obesidad (definido como un IMC ≥ 30 Kg/m²): sí; no.
 - Enfermedad cardiovascular: sí; no.
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: sí; no.
 - Índice de Charlson de comorbilidades ⁷⁸: puntos.
 - Supervivencia estimada a los 10 años derivada del índice del Charlson: %.
 - Antecedente de cáncer: sí; no.
- Empleo habitual de fármacos:
 - Antihipertensivos: sí; no.
 - Anticoagulantes: sí; no.
 - Inmunosupresores: sí; no.
- Clínicas. Síntomas y signos:
 - Disnea: sí; no.
 - Tos: sí; no.
 - Fiebre: sí; no.
 - Expectoración: sí; no.

- Hemoptisis: sí; no.
- Astenia: sí; no.
- Mialgias/artralgias: sí; no.
- Anosmia: sí; no.
- Cefalea: sí; no.
- Confusión: sí; no.
- Diarrea: sí; no.
- Constantes (la primera determinación en urgencias):
 - Temperatura corporal: sí; no.
 - Saturación de oxígeno: 0-100%.
 - Frecuencia respiratoria: respiraciones por minuto.
 - Frecuencia cardiaca: latidos por minuto.
 - Tensión arterial sistólica y diastólica: mm Hg.
- CURB-65: 0-5 puntos.
- Analíticas:
 - Hemograma y bioquímica en urgencias:
 - Leucocitos: recuento por 10^3 mm^3 .
 - Neutrófilos: recuento por 10^3 mm^3 .
 - Linfocitos: recuento por 10^3 mm^3 .
 - Plaquetas: recuento por 10^3 mm^3 .
 - Filtrado glomerular (FG)⁷⁹: mL/min/m².
 - Ferritina: mg/L.
 - Urea: mg/dL.
 - Bilirrubina total: $\mu\text{mol/L}$.
 - Aspartato aminotransferasa (AST o GOT): U/L.
 - Alanina aminotransferasa (ALT o GPT): U/L.
 - Creatina-quinasa (CK): U/L.
 - Procalcitonina: ng/mL.
 - Proteína C reactiva: mg/dL.
 - Lactato deshidrogenasa (LDH): U/L.
 - Troponina T: ng/L.

- Péptido natriurético cerebral (pro-BNP): pg/mL.
- Dímero-D: mg/mL.
- PaO₂ / FiO₂: mm Hg.
- Hemograma y bioquímica el primer día de hospitalización y en días sucesivos:
 - Filtrado glomerular: mL/min/m².
 - Ferritina: mg/L.
 - GOT: U/L.
 - GPT: U/L.
 - CK: U/L.
 - Proteína C reactiva: mg/dL.
 - Pro-BNP: pg/mL.
 - Troponina T: ng/L.
 - Procalcitonina: ng/mL.
 - LDH: U/L.
 - Linfocitos: recuento por 10³ mm³.
 - Plaquetas: recuento por 10³ mm³.
 - Dímero-D: mg/mL.
 - IL-6: pg/mL.
- Radiológicas (en radiografía de tórax o tomografía computarizada de tórax):
 - Distribución de los infiltrados pulmonares: unilaterales; bilaterales.
 - Extensión de los infiltrados pulmonares: < 50% de los campos pulmonares; > 50% de los campos pulmonares.
- Evolutivas:
 - Tratamiento empleado:
 - Hidroxicloroquina: sí; no.
 - Azitromicina: sí; no.
 - Ceftriaxona: sí; no.
 - Terapia antirretroviral: sí; no.
 - Heparina: sí; no.
 - Tocilizumab: sí; no.

- Número de dosis de tocilizumab administradas: valor.
 - Corticoides: sí; no.
 - Diuréticos: sí; no.
 - Oxígeno de alto flujo: sí; no.
 - Presión positiva continua en vía aérea (CPAP) o presión positiva bi-nivel en la vía aérea (BiPAP): CPAP; BIPAP; no.
- Respuesta precoz a tocilizumab:
 - La respuesta precoz a tocilizumab constituye la principal variable explicativa en el análisis del subgrupo de pacientes tratados con tocilizumab, y fue definida por acuerdo de los investigadores como la respuesta observada dentro de las primeras 72 horas tras su infusión. Se considera “respuesta a tocilizumab” a la ausencia de progresión o la presencia de mejoría en alguna de las siguientes categorías:
 - Respiratoria: menor requerimiento de oxígeno y/o menor frecuencia respiratoria.
 - Inflamatoria: mejoría en parámetros inflamatorios (2 o más de los siguientes): Proteína C reactiva, ferritina, LDH y dímero-D.
 - Clínica: mejoría clínica referida por el paciente y el médico responsable, recogida en la historia clínica electrónica.
 - Se exploraron también combinaciones entre la respuesta respiratoria e inflamatoria y la respuesta obtenida a través de la puntuación en la escala de Brescia: *Brescia COVID Respiratory Severity Scale (BCRSS)* ²⁸.
 - Puntuación en la escala de riesgo COVID-GRAM:
 - Los autores de esta escala de riesgo ⁸⁰ proporcionan una herramienta de cálculo para obtener una puntuación basada en un conjunto de 10 parámetros clínicos o variables:

Variable	Coficiente (β)	Valor
Radiografía tórax anormal	1,2205	0 (no); 1 (sí)
Edad	0,0276	0-100 años
Hemoptisis	1,5160	0 (no); 1 (sí)
Disnea	0,6320	0 (no); 1 (sí)
Confusión	1,5494	0 (no); 1 (sí)
Número comorbilidades	0,4668	0-5

Historia de cáncer	1,4037	0 (no); 1 (sí)
Cociente neutrófilos/linfocitos	0,0562	0-80
Lactato deshidrogenasa	0,0024	0-1500 U/L
Bilirrubina directa	0,1376	0-24 μmol/L

- La puntuación total se obtiene mediante la ecuación:

$$X = - 6,6127 + \sum (\beta \cdot \text{valor})$$

- La probabilidad de “enfermedad crítica” estimada se calcula mediante la expresión:

$$\text{Probabilidad (P)} = \exp (X) / (1 + \exp(X))$$

- El riesgo se clasifica en 3 categorías, en función de la probabilidad (P) obtenida en la escala COVID-GRAM:
 - Riesgo bajo: P = (0,7% - 7,3%)
 - Riesgo moderado: P = [7,3% - 59,3%)
 - Riesgo alto: P ≥ 59,3%

b. Variables de resultado:

Objetivo número 1:

Analizar el impacto de un enfoque categorizado según el manejo terapéutico en la mortalidad e ingreso en UCI, y los factores de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

1. Mortalidad por cualquier causa.
2. Ingreso en UCI e IOT.

Objetivo número 2:

Evaluar la validez externa de la escala de riesgo clínico COVID-GRAM, de predicción de enfermedad crítica, en una cohorte de pacientes ingresados por COVID-19 en el HGUA

1. “Enfermedad crítica”, definida como un compuesto de ingreso en UCI, VMI o muerte.

Objetivo número 3:

Describir la experiencia clínica inicial con tocilizumab en pacientes con neumonía COVID-19 grave y determinar los predictores de mortalidad, ingreso en UCI e intubación orotraqueal en el seguimiento

1. Mortalidad por cualquier causa.
2. La estancia hospitalaria y en UCI.
3. Los eventos adversos asociados a tocilizumab.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan mediante frecuencia en porcentaje (%) y las variables continuas mediante la mediana y el rango intercuartílico (IQR).

Para el análisis de asociación y de regresión logística, se categorizan las variables continuas empleando el percentil 75 para mostrar el efecto de los valores extremos de las variables. En el recuento de linfocitos, se utiliza el percentil 25 como marcador de gravedad. Determinadas variables se categorizan usando valores estándar establecidos en la literatura científica: edad ≥ 65 años, índice comorbilidad de Charlson ≥ 3 , filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m² (fórmula CKD-EPI)⁷⁹, oximetría $< 94\%$, PaO₂ / FiO₂ < 300 mm Hg, CURB65 ≥ 3 , tensión arterial sistólica y diastólica < 100 y 60 mm Hg respectivamente, frecuencia cardíaca > 100 lpm y frecuencia respiratoria > 24 rpm.

Los análisis de comparación de grupos se realizan mediante el test de chi-cuadrado (χ^2), el test U mann-Whitney y el test exacto de Fisher.

Análisis de los factores de riesgo: para obtener los factores de riesgo de los resultados más relevantes (mortalidad, ingreso en UCI, intubación orotraqueal), primero se evalúa la asociación de cada una de las variables explicativas mediante modelos de

regresión logística simple. Posteriormente, se construyen modelos de regresión logística múltiple con aquellas variables que muestran una asociación significativa ($p < 0,05$) en los modelos univariados. Se descartan aquellas covariables que muestran una correlación muy elevada, las que tienen $> 20\%$ de valores perdidos y aquellas con un número de eventos demasiado pequeño para calcular las *odds ratio (OR)*. De cada uno de los factores de riesgo se obtiene la OR con el correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Para el análisis de los factores de riesgo de mortalidad en el subgrupo de pacientes tratados con tocilizumab se han incluido modelos univariados con una $p < 0,100$ por su cercanía a la significación estadística, debido a que el número inicial de pacientes es menor. Con esto se intenta evitar descartar variables que por su escaso número no alcanzan la significación estadística.

Los modelos se consideran válidos si las pérdidas de casos son inferiores al 20 % de la población de estudio.

Para el análisis de la validez de la escala pronóstica COVID-GRAM, se ordena la muestra según la puntuación obtenida y se agrupan en quintiles, de los cuales se obtiene la probabilidad de “enfermedad crítica”. El número de pacientes con enfermedad crítica obtenido se compara con el observado mediante el test de χ^2 . La precisión de la escala se evalúa mediante el análisis del área bajo la curva (AUC) de las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*).

Todos los análisis se realizaron con el software estadístico SPSS v25 (IBM, NY). El nivel de significación se estableció en una $p < 0,050$.

PARTE PROSPECTIVA:

Diseño del estudio y pacientes

Estudio de cohortes prospectivo de pacientes con COVID-19 atendidos en el Servicio de Urgencias del HGUA entre el 27 de febrero y el 29 de abril de 2020, con infección SARS-CoV-2 confirmada mediante RT-PCR en aspirado nasofaríngeo o en

muestras del tracto respiratorio inferior o seroconversión frente al SARS-CoV-2. Se requirió la firma del consentimiento informado y el estudio fue aceptado por el CEIm de ISABIAL (número de referencia CEIm PI2020-197; número de referencia ISABIAL 200379) (Anexo 15), y cumple con los principios de la Declaración de Helsinki.

A todos los pacientes se les ofreció seguimiento por un equipo médico de COVID-19 entre las semanas 10 y 14 tras el alta hospitalaria o tras el control ambulatorio del episodio agudo (anexo 11). Se realizó una visita médica integral y estructurada que incluía el examen médico, una analítica de sangre, una radiografía de tórax, un estudio de función pulmonar y un cuestionario de calidad de vida, el *EuroQol*, *visual analogue scale*, (VAS) (anexo 13).

Aquellos sujetos con síntomas residuales significativos fueron remitidos para seguimiento por el especialista correspondiente, para un control posterior entre las semanas 16 y 18.

Clasificación de los pacientes

Los pacientes fueron clasificados según la gravedad de la COVID-19 en neumonía grave (aquellos que fueron hospitalizados), neumonía leve (los que hicieron seguimiento en el domicilio a través de la Unidad de Hospitalización a Domicilio, UHD), y los pacientes sin neumonía, que recibieron seguimiento por Atención Primaria.

Variables

a. Variables explicativas

Las características generales de la población de estudio y los datos de la fase aguda de la infección se obtuvieron de la historia clínica electrónica.

Se recogieron variables clínicas de forma prospectiva de acuerdo con un protocolo (anexo 12) en la primera visita de seguimiento, en el que se incluyeron:

- Antecedentes:
 - Antecedentes familiares de fibrosis pulmonar: sí; no.

- Profesión: texto.
- Tabaquismo: Fumador (sí; no), Exfumador (sí; no), Años/paquete (valor), Nunca fumador (sí; no).
- DM: sí, no.
- HTA: sí; no.
- Dislipemia: sí; no.
- Tratamiento tras el alta de la COVID-19:
 - Heparina de bajo peso molecular: sí; no.
 - Antihipertensivos: antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (sí; no), inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (sí; no).
 - Broncodilatadores: sí; no.
 - Oxígeno domiciliario: sí; no.
- Síntomas:
 - Días de síntomas tras el alta: valor.
 - Astenia: sí; no.
 - Anorexia: sí; no.
 - Cansancio: sí; no.
 - Debilidad: sí; no.
 - Perdida de peso: sí; no.
 - Dolor: sí; no.
 - Cefalea: sí; no.
 - Perdida memoria: sí; no.
 - Deterioro cognitivo: sí; no.
 - Tos seca: sí; no.
 - Tos productiva: sí; no.
 - Disnea: sí; no.
 - Disnea según MRC modificada: valor 0-4.
 - Fiebre: sí; no.
 - Artromialgias: sí; no.
 - Anosmia-ageusia: sí; no.
 - Nauseas-diarrea: sí; no.

- Otras: texto.
- Exploración física:
 - Género: hombre; mujer.
 - Peso: Kg.
 - Talla: metros.
 - Peso habitual: Kg.
 - SatO₂: 0-100%.
 - FR: respiraciones por minuto.
 - FC: latidos por minuto.
 - TAS y TAD: mm Hg.
 - Crepitantes en la auscultación pulmonar: sí; no.
- Encuesta de calidad de vida:
 - Puntuación en la escala analógica visual EQ-5D-5L (*EuroQoL VAS*) previa a la infección COVID y en la primera visita de seguimiento: 0-100 puntos.

En la visita de seguimiento, la radiografía de tórax fue evaluada por un radiólogo especializado en patología torácica sin conocer ninguna característica clínica del paciente, quien le asignó una puntuación de acuerdo a la clasificación propuesta, en la que se define como radiografía de tórax patológica una puntuación ≥ 2 ⁸¹. Para evaluar la función pulmonar se realizó una espirometría forzada, de acuerdo con las recomendaciones de la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society (ATS/ERS)* ⁸², y se usaron los valores de referencia de la *Global Lung Function Initiative* de 2012 ⁸³.

b. Variables de resultado

Objetivo número 4:

Analizar los síntomas persistentes a medio plazo en pacientes recuperados de COVID-19 a través de una evaluación clínica integral y estructurada y evaluar los predictores del síndrome de COVID-19 post-agudo (SCP) en la fase aguda de la infección.

1. Variable principal:

- Síndrome COVID-19 post-agudo que se define como la presencia de alguno de los siguientes:
 - Al menos un síntoma relevante (de los recogidos en la historia protocolizada), o
 - Alteraciones en la espirometría (patrón obstructivo, restrictivo o mixto ⁸³), o
 - Alteraciones radiológicas significativas (puntuación ≥ 2 en la radiografía de tórax ⁸¹).

2. Variable secundaria:

- Cambios en la calidad de vida relacionados con la COVID-19, medidas mediante la escala *EuroQoL VAS*.

Análisis estadístico

Se obtiene la incidencia acumulada (con su IC 95%) del SCP y de cada una de sus categorías (clínica, funcional respiratoria y radiológica) en todos los pacientes incluidos y en el subgrupo de pacientes con neumonía COVID-19 grave.

Para el análisis de asociación entre las variables explicativas (incluida la gravedad de la enfermedad), y el SCP y sus componentes, se utiliza el test de χ^2 en modelos univariados.

Para evaluar los factores de riesgo de SCP, se construyen modelos de regresión logística múltiple con aquellas variables explicativas con significación estadística ($p < 0,05$) en los análisis univariados y se obtiene la OR (IC 95%).

Todos los análisis se realizaron con el software estadístico SPSS v25 (IBM, NY). El nivel de significación se estableció en una $p < 0,050$.



V. RESULTADOS

PARTE RETROSPECTIVA:

Objetivo número 1

Analizar el impacto de un enfoque categorizado según el manejo terapéutico en la mortalidad e ingreso en UCI, y los factores de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

ARTÍCULO:

Andrés M, Leon-Ramirez JM, Moreno-Perez O, et al. *Fatality and risk features for prognosis in COVID-19 according to the care approach - a retrospective cohort study. PLoS One.* 2021;16:e0248869.

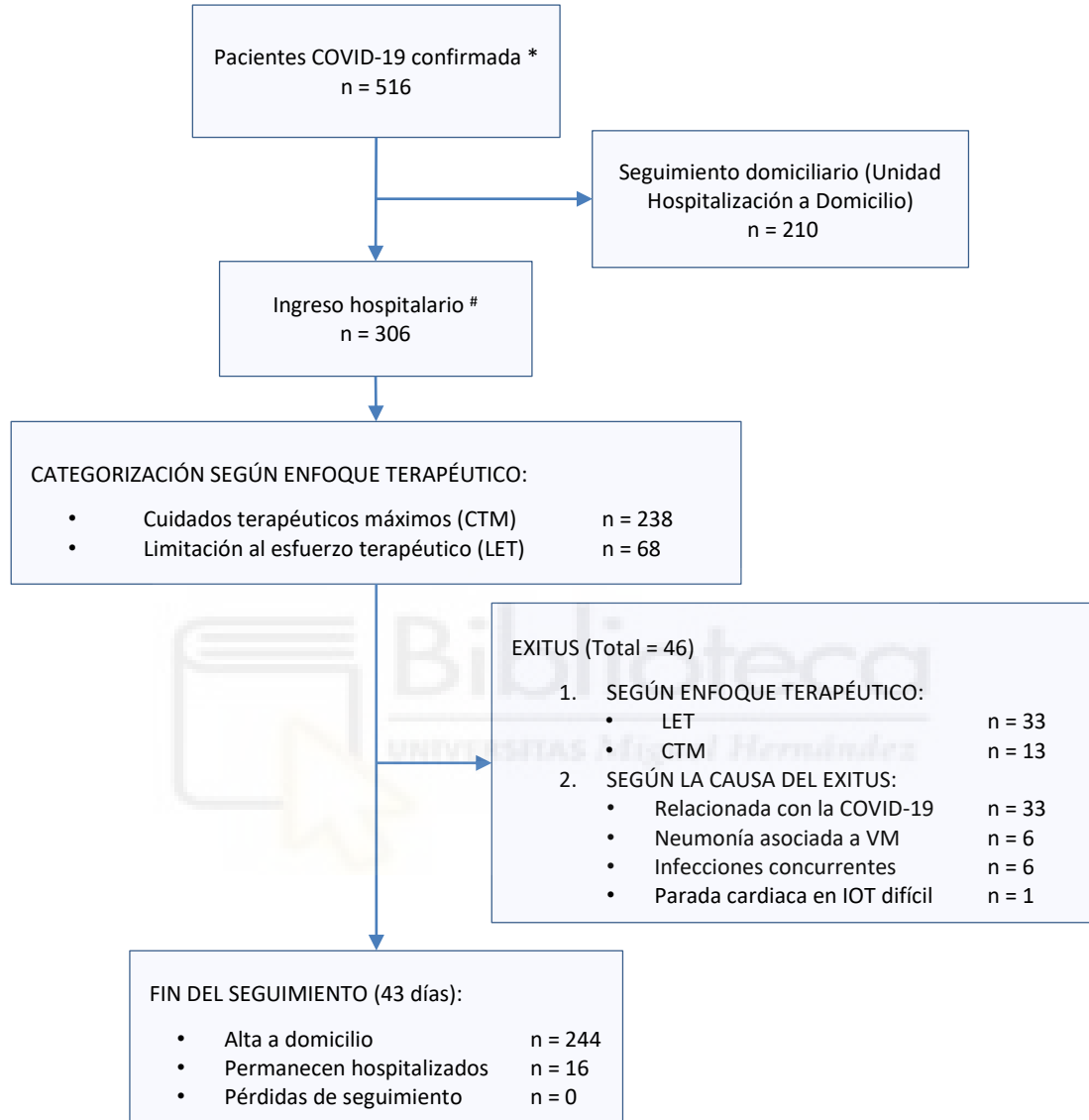
Entre el 3 de marzo y el 2 de mayo de 2020, fueron hospitalizados en el HGUA 306 pacientes con neumonía COVID-19 grave, 7 de los cuales reingresaron y no hubo ninguna pérdida de seguimiento (figura 10). La mediana de estancia hospitalaria fue de 9 días (5-14) y la de seguimiento de 43 días (33-48).

En la tabla 2 se presentan las características clínicas y demográficas de la población de estudio, formada mayoritariamente por pacientes de mediana edad, sin diferencias en cuanto a género, siendo el 91,8% de raza caucásica, con elevada comorbilidad, que presentaban marcadores inflamatorios elevados y linfopenia y, hasta una cuarta parte de ellos, con presencia de infiltrados pulmonares extensos (> 50% de los campos pulmonares).

Un 77,8% (238 pacientes) pertenecían al grupo con cuidados terapéuticos máximos (CTM) y el restante 22,2% al grupo con limitación del esfuerzo terapéutico (LET). Ambos subgrupos presentaron diferencias importantes en cuanto a número de comorbilidades y presentación clínica. Los pacientes con LET sufrieron un deterioro más rápido y una mayor elevación de los marcadores de afectación cardíaca, sin diferencias

en los marcadores inflamatorios (tabla 2).

Figura 10. Diagrama de flujo de los pacientes atendidos en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante durante la primera ola de la pandemia, desde el 3 de marzo al 2 de mayo de 2020.



* Caso confirmado: RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva o alta sospecha clínica a pesar de repetidas RT-PCR negativas.

#Criterios de ingreso (al menos uno de los siguientes): 1. Síntomas graves y/o con una situación clínica precaria; 2. Hipoxemia (SatO₂ < 94%, PaO₂ / FiO₂ < 300 mm Hg); o 3. Infiltrados pulmonares extensos. (multilobares o bilaterales).

Tabla 2. Características generales de la población de estudio y comparación según el enfoque terapéutico.

	Población total [n=306]	Cuidados terapéuticos máximos [n=238]	Limitación al esfuerzo terapéutico [n=68]	p
Demográficas				
Edad (mediana), años	65,0 (51,0-77,0)	60,5 (46,0-71,0)	87,0 (79,0-90,0)	<0,001
Edad (cuartiles), %				
-Q1 (<51,0)	23,9	30,3	1,5	<0,001
-Q2 (51,0-64,9)	25,8	32,4	2,9	
-Q3 (65,0-76,9)	24,8	27,7	14,7	
-Q4 (≥77,0)	25,5	9,7	80,9	
Hombres, %	57,8	59,7	51,5	,228
Nosocomial, %	5,6	3,4	13,2	,004
Institucionalizado, %	7,2	0,4	30,9	<0,001
Personal sanitario, %	9,2	11,8	0,0	,003
Comorbilidades				
Hipertensión arterial, %	49,2	40,9	77,9	<0,001
Diabetes, %	22,0	18,1	35,3	,003
Índice masa corporal, kg/m ²	27,4 (24,2-31,6)	27,5 (24,4-31,6)	26,7 (23,9-31,1)	,339
Obesidad, %	34,3	34,7	32,7	,790
Enfermedad cardiovascular, %	16,2	10,1	37,7	<0,001
Enfermedad respiratoria crónica, %	19,9	16,2	32,4	,003
Inmunosupresión, %	6,9	8,4	1,5	,055
Índice comorbilidad de Charlson	3,0 (1,0-5,0)	2,0 (1,0-4,0)	7,0 (6,0-9,0)	<0,001
Índice Charlson ≥3, %	53,3	40,3	98,5	<0,001
Supervivencia esperada a 10 años ^a	77,5 (21,0-95,9)	90,2 (53,4-95,9)	0,0 (0,0-2,3)	<0,001
Presentación clínica				
Duración síntomas, días ^b	6,0 (3,0-9,0)	7,0 (4,0-9,0)	3,0 (1,0-7,0)	<0,001
Fiebre, %	72,4	79,3	47,8	<0,001
Tos seca, %	61,1	66,1	43,3	,001
Tos productiva, %	17,8	17,3	19,4	,691
Disnea, %	53,6	51,3	61,8	,126
Diarrea, %	25,1	29,1	10,8	,003
Confusión, %	12,7	6,8	33,3	<0,001
Astenia, %	40,2	46,3	18,8	<0,001
Mialgias-artralgias, %	26,4	32,9	3,1	<0,001
Anosmia-disgeusia, %	12,4	14,5	4,8	,037
Evaluación inicial				
Oximetría con aire ambiente (%)	95,0 (92,0-97,0)	95,0 (93,0-97,0)	93,0 (90,0-96,0)	,001
PaO ₂ / FiO ₂ , mm Hg	329,0 (276,1-396,3)	338,0 (285,3-400,0)	302,5 (210,1-342,9)	,002
Frecuencia respiratoria, respiraciones/min	18,0 (16,0-24,0)	17,0 (16,0-23,8)	22,0 (16,0-28,3)	,005
TA sistólica, mm Hg	130,0 (113,3-144,0)	130,0 (115,0-145,0)	126,5 (110,0-141,5)	,301
TA diastólica, mm Hg	77,0 (67,0-88,0)	80,0 (70,0-89,0)	67,0 (58,3-80,5)	<0,001
Frecuencia cardiaca, latidos/min	94,5 (80,0-105,0)	96,0 (85,0-106,0)	85,0 (68,0-99,0)	<0,001
CURB65	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	3,0 (2,0-3,5)	<0,001
eGFR, mL/min/m ²	81,0 (55,5-90,0)	87,0 (69,7-90,0)	37,3 (28,3-72,0)	<0,001
eGFR <60mL/min/m ² , %	28,3	17,4	66,2	<0,001
Leucocitos, per mm ³	6455,0 (5011,8-8800,0)	6292,0 (5000,0-8365,0)	6800,0 (5310,0-12940,0)	,029
Linfocitos, per mm ³	1040,0 (730,0-1390,0)	1040,0 (782,5-1377,5)	1040,0 (610,0-1492,5)	,531
Proteína C reactiva, mg/dL	6,1 (2,8-12,4)	5,5 (2,5-12,0)	9,0 (4,2-14,2)	,032
Procalcitonina, ng/mL	0,11 (0,06-0,20)	0,10 (0,05-0,18)	0,15 (0,09-0,41)	<0,001
Ferritina, mg/L	694,0 (330,0-1280,5)	690,0 (335,0-1286,0)	732,0 (284,5-1300,0)	,951
Lactate deshidrogenasa, U/L	269,5 (220,0-368,0)	271,0 (220,0-369,0)	264,0 (226,0-374,5)	,633
Dímero-D, mg/mL	0,64 (0,40-1,30)	0,60 (0,39-1,03)	1,21 (0,42-2,70)	,004
Interleucina 6, pg/mL	25,0 (10,0-59,0)	23,0 (10,0-55,0)	51,0 (15,0-94,0)	,085
Troponina T, ng/L	11,0 (6,0-22,5)	8,0 (5,0-16,0)	37,0 (20,0-55,0)	<0,001
Péptido natriurético cerebral, pg/mL	143,0 (37,5-932,5)	75,5 (26,8-230,0)	2046,0 (581,0-4754,0)	<0,001
Creatina-fosfoquinasa, U/L	78,5 (51,0-147,5)	85,0 (59,3-144,5)	64,0 (39,8-165,0)	,071
Aspartato aminotransferasa, U/L	33,0 (23,0-53,0)	34,0 (24,0-53,0)	33,0 (22,0-54,0)	,806
Alanina aminotransferasa, U/L	27,0 (16,0-44,0)	28,0 (17,0-46,0)	19,5 (13,0-36,3)	,021
Infiltrados >50% de los campos pulmonares en radiografía tórax, %	23,1	19,5	36,2	,008

Los datos se muestran en % a menos que se indique lo contrario. En negrita, se indican las diferencias estadísticamente significativas. OR: *odds ratio*, IC95%: intervalo de confianza al 95%.

^a Supervivencia esperada a los 10 años derivada de la puntuación del índice de Charlson.

^b Días desde el inicio de los síntomas hasta el momento del ingreso.

El grupo de CTM recibió tratamiento con hidroxiclороquina en 225 pacientes (94,5%), de los cuales 32 (15,6%) lo hicieron en monoterapia, 134 (56,3%) junto a azitromicina, 21 (8,8%) junto a lopinavir-ritonavir, y 38 pacientes (16,0%) los tres fármacos a la vez. Recibieron tocilizumab 79 pacientes (33,2%) y corticoides sistémicos 74 (31,1%). En 42 casos (17,6%) se empleó algún tipo de soporte respiratorio no invasivo (SRNI), 35 con oxígeno en cánula nasal de alto flujo (CNAF) y 7 con CPAP o BiPAP.

En el grupo de pacientes con LET, recibieron conjuntamente hidroxiclороquina y azitromicina 34 pacientes (50,0%), y 3 pacientes (4,4%) los tres fármacos a la vez. Tocilizumab se empleó en 3 pacientes (4,4%) y se emplearon corticoides sistémicos en 18 (26,5%). Se utilizó algún SRNI en 9 casos (13,2%): 5 con CNAF y 4 con CPAP o BiPAP.

Mortalidad

La mortalidad global fue del 15,0% (46 de 306 pacientes). La mortalidad en el grupo con CTM fue del 5,5% (13 de 238 pacientes), 10 de ellos en UCI y tres en sala convencional de hospitalización. Seis fallecimientos fueron relacionados directamente con la COVID-19 (cinco por fracaso respiratorio y uno por accidente vascular cerebral). Seis muertes por neumonía asociada a ventilación mecánica y una parada cardíaca relacionada con intubación difícil (figura 10).

En el grupo con LET, fallecieron el 48,5% (33 de 68) de los pacientes, 27 (81,8%) por COVID-19 y 6 (18,2%) debido a infecciones concurrentes.

Factores asociados a mortalidad en CTM

En la tabla 3 se presenta el análisis univariante de la mortalidad con todas las variables explicativas. Tras realizar el análisis multivariante (figura 11-A), los factores de riesgo independientes asociados a mortalidad fueron el recuento de linfocitos $<790/\text{mm}^3$ (OR 27,8; IC 95% 1,8–440,1), troponina T $>15\text{ng/L}$ (OR 52,3; IC 95% 1,3–2192,4) y presión arterial sistólica $<100\text{ mm Hg}$ (OR 59,4; IC 95% 2,0–1765,1). La $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300\text{ mm Hg}$ y la presencia de infiltrados pulmonares extensos, mostraron tendencia a la significación.

Factores asociados a mortalidad en LET

En la tabla 4 se muestra el análisis univariante, en el cual algunas variables mostraron diferencias significativas, como la PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg, los infiltrados pulmonares extensos, la función renal y algunas variables de laboratorio, aunque no se pudo realizar análisis multivariante debido al escaso número de pacientes en este grupo.

Factores asociados a ventilación mecánica invasiva

De los pacientes con CTM, 45 (20,6%) fueron ingresados en UCI con una mediana de estancia de 9 días (6-16); 38 pacientes (16,0%) requirieron VMI, la mitad de ellos dentro de las primeras 48 h tras el ingreso hospitalario, con una mediana de días de ingreso hasta la intubación de 8,5 días (6,0-14,5). Un paciente requirió ECMO (oxigenación mediante membrana extracorpórea). Siete pacientes desarrollaron neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva, con una incidencia de 13,1 por 1000 días de intubación.

En la tabla 5, se muestra el análisis univariante, en el que algunas variables explicativas muestran una asociación significativa con la necesidad de VMI. Tras el análisis multivariante (figura 11-B), algunas variables mantenían esta asociación: la edad avanzada (OR 7,0; IC 95 1,5–33,8), el recuento de linfocitos < 790/mm³ (OR 5,3; IC 95% 1,6–18,3) y un pro-BNP > 240pg/mL (OR 4,9; IC 95% 1,1–20,7).

Tabla 3. Factores de riesgo de mortalidad en el grupo de cuidados terapéuticos máximos (CTM).

	Muerte (n=13)	OR no ajustada (IC95%)	p
Demográficas			
Edad			
- <65 años	3/149 (2,0)	1,00 (ref)	-
- ≥65 años	10/89 (11,2)	6,16 (1,65-23,04)	,007
Género			
- Mujeres	3/95 (3,2)	1,00 (ref)	-
- Hombres	10/143 (7,0)	2,35 (0,63-8,77)	,204
Nosocomial			
- No	11/229 (4,8)	1,00 (ref)	-
- Sí	2/8 (25,0)	6,61 (1,19-36,56)	,031
Institucionalizado			
- No	13/237 (5,5)	NC	-
- Sí	0/1 (0,0)		
Personal sanitario			
- No	13/210 (6,2)	NC	-
- Sí	0/28 (0,0)		
Comorbilidades			
Hipertensión arterial			
- No	6/139 (4,3)	1,00 (ref)	-
- Sí	7/98 (7,1)	1,71 (0,56-5,24)	,351

Diabetes			
- No	8/194 (4,1)	1,00 (ref)	-
- Sí	5/43 (11,6)	3,08 (0,95-9,92)	,060
Obesidad			
- No	6/132 (4,5)	1,00 (ref)	-
- Sí	6/70 (8,6)	0,51 (0,16-1,64)	,257
Enfermedad cardiovascular			
- No	10/218 (4,6)	1,00 (ref)	-
- Sí	3/19 (15,8)	4,37 (1,03-18,55)	,046
Enfermedad respiratoria crónica			
- No	10/196 (5,1)	1,00 (ref)	-
- Sí	3/38 (7,9)	1,60 (0,42-6,12)	,490
Inmunosupresión			
- No	13/217 (6,0)	1,00 (ref)	-
- Sí	0/20 (0,0)	NC	-
Índice de Charlson			
- <3	3/142 (2,1)	1,00 (ref)	-
- ≥3	10/96 (10,4)	5,39 (1,44-20,13)	,012
Supervivencia esperada en 10 años^a			
- ≥90%	3/122 (2,5)	1,00 (ref)	-
- <90%	7/81 (8,6)	3,75 (0,94-14,96)	,061
Presentación clínica			
Duración síntomas^b			
- ≥7 días	4/110 (3,6)	1,00 (ref)	-
- <7 días	6/88 (6,8)	1,94 (0,53-7,10)	,317
Fiebre			
- No	1/49 (2,0)	1,00 (ref)	-
- Sí	11/188 (5,9)	2,98 (0,38-23,68)	,301
Tos seca			
- No	2/80 (2,5)	1,00 (ref)	-
- Sí	10/156 (6,4)	2,67 (0,57-12,50)	,212
Tos productiva			
- No	10/196 (5,1)	1,00 (ref)	-
- Sí	2/41 (4,9)	0,95 (0,20-4,53)	,953
Disnea			
- No	3/115 (2,6)	1,00 (ref)	-
- Sí	10/121 (8,3)	3,36 (0,90-12,55)	,071
Diarrea			
- No	8/166 (4,8)	1,00 (ref)	-
- Sí	4/68 (5,9)	1,23 (0,36-4,24)	,738
Confusión			
- No	8/218 (3,7)	1,00 (ref)	-
- Sí	5/16 (31,3)	11,93 (3,35-42,54)	<0,001
Astenia			
- No	5/122 (4,1)	1,00 (ref)	-
- Sí	7/105 (6,7)	1,67 (0,51-5,43)	,393
Mialgias-artralgias			
- No	10/155 (6,5)	1,00 (ref)	-
- Sí	3/76 (3,9)	0,60 (0,16-2,23)	,442
Anosmia-disgeusia			
- No	11/194 (5,7)	1,00 (ref)	-
- Sí	1/33 (3,0)	0,52 (0,07-4,17)	,538
Evaluación inicial			
Oximetría en aire ambiente			
- ≥94%	2/132 (1,5)	1,00 (ref)	-
- <94%	11/95 (11,6)	8,51 (1,84-39,37)	,006
PaO₂ / FiO₂			
- ≥300 mm Hg	6/179 (3,4)	1,00 (ref)	-
- <300 mm Hg	7/52 (13,5)	7,40 (1,44-38,05)	,017
Frecuencia respiratoria			
- ≤24 respiraciones/min	6/110 (5,5)	1,00 (ref)	-
- >24 respiraciones /min	2/18 (11,1)	1,88 (0,42-8,36)	,400

TA sistólica			
- ≥100 mm Hg	9/211 (4,3)	1,00 (ref)	-
- <100 mm Hg	4/15 (26,7)	8,08 (2,15-30,40)	,002
TA diastólica			
- ≥60 mm Hg	10/204 (4,9)	1,00 (ref)	-
- <60 mm Hg	3/22 (13,6)	3,06 (0,78-12,10)	,110
Frecuencia cardiaca			
- ≤100 latidos/min	8/151 (5,3)	1,00 (ref)	-
- >100 latidos/min	5/80 (6,3)	1,19 (0,38-3,77)	,765
CURB65			
- <3	3/114 (2,6)	1,00 (ref)	-
- ≥3	5/10 (50,0)	37,00 (6,84-200,26)	<0,001
eGFR			
- ≥60 mL/min/m ²	8/195 (4,1)	1,00 (ref)	-
- <60 mL/min/m ²	5/41 (12,2)	3,25 (1,01-10,49)	,049
Leucocitos			
- ≤8300 por mm ³	7/150 (4,7)	1,00 (ref)	-
- >8300 por mm ³	3/52 (5,8)	1,25 (0,31-5,03)	,753
Linfocitos			
- ≥790 por mm ³	5/172 (2,9)	1,00 (ref)	-
- <790 por mm ³	8/64 (12,5)	4,47 (1,21-16,51)	,025
Proteína C reactiva			
- ≤12 mg/dL	5/149 (3,4)	1,00 (ref)	-
- >12 mg/dL	5/53 (9,4)	3,00 (0,83-10,81)	,093
Procalcitonina			
- ≤0,2 ng/mL	5/165 (3,0)	1,00 (ref)	-
- >0,2 ng/mL	7/46 (15,2)	5,74 (1,73-19,07)	,004
Ferritina			
- ≤1300 mg/L	4/136 (2,9)	1,00 (ref)	-
- >1300 mg/L	1/45 (2,2)	0,75 (0,08-6,89)	,799
Lactato deshidrogenasa			
- ≤367 U/L	4/132 (3,0)	1,00 (ref)	-
- >367 U/L	3/47 (6,4)	2,18 (0,47-10,13)	,319
Dímero D			
- ≤1 mg/mL	5/137 (3,6)	1,00 (ref)	-
- >1 mg/mL	3/45 (6,7)	1,89 (0,43-8,23)	,399
Interleucina 6			
- ≤54 pg/mL	2/114 (1,8)	1,00 (ref)	-
- >54 pg/mL	2/38 (5,3)	3,11 (0,42-22,89)	,265
Troponina T			
- ≤15 ng/L	1/149 (0,7)	1,00 (ref)	-
- >15 ng/L	7/58 (12,1)	15,73 (1,79-138,56)	,013
Péptido natriurético cerebral			
- ≤224 pg/mL	3/132 (2,3)	1,00 (ref)	-
- >224 pg/mL	3/44 (6,8)	3,15 (0,61-16,19)	,170
Creatina fosfoquinasa			
- ≤146 U/L	8/140 (5,7)	1,00 (ref)	-
- >146 U/L	1/48 (2,1)	0,35 (0,04-2,88)	,330
Aspartato aminotransferasa			
- ≤54 U/L	5/146 (3,4)	1,00 (ref)	-
- >54 U/L	3/50 (6,0)	1,80 (0,41-7,82)	,433
Alanina aminotransferasa			
- ≤44 U/L	5/138 (3,6)	1,00 (ref)	-
- >44 U/L	3/58 (5,2)	1,45 (0,34-6,28)	,619
Infiltrados en radiografía tórax			
≥			
- ≤50% campos pulmonares	7/169 (4,1)	1,00 (ref)	-
- >50% campos pulmonares	6/69 (8,7)	3,97 (1,26-12,53)	,019

Los datos se muestran como porcentaje (%) al menos que se especifique lo contrario. En negrita, los valores significativos.

^a esperanza de vida a los 10 años, derivado de la puntuación del índice de Charlson de comorbilidad.

^b días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso.

OR: *odds ratio*. 95%CI: intervalo de confianza al 95%, NC: no calculable.

Tabla 4. Factores de riesgo de mortalidad en el grupo de limitación al esfuerzo terapéutico (LET).

	Muerte	OR (IC95%)	p
Demográficas			
Edad			
- <65 años	1/3 (33,3)	1,00 (ref)	-
- ≥65 años	32/65 (49,2)	1,94 (0,17-22,46)	,596
Género			
- Mujeres	14/33 (42,4)	1,00 (ref)	-
- Hombres	19/35 (54,3)	1,61 (0,62-4,20)	,329
Nosocomial			
- No	27/59 (45,8)	1,00 (ref)	-
- Sí	6/9 (66,7)	2,37 (0,54-10,39)	,252
Institucionalizado			
- No	22/47 (46,8)	1,00 (ref)	-
- Sí	11/21 (52,4)	1,25 (0,45-3,50)	,671
Personal sanitario			
- No	33/68 (48,5)	NC	-
- Sí	0/0 (0,0)		
Comorbilidades			
Hipertensión arterial			
- No	5/15 (33,3)	1,00 (ref)	-
- Sí	28/53 (52,8)	2,24 (0,67-7,45)	,188
Diabetes			
- No	17/44 (38,6)	1,00 (ref)	-
- Sí	16/24 (66,7)	3,18 (1,12-9,02)	,030
Obesidad			
- No	16/35 (45,7)	1,00 (ref)	-
- Sí	7/17 (41,2)	1,20 (0,37-3,89)	,757
Enfermedad cardiovascular			
- No	23/48 (47,9)	1,00 (ref)	-
- Sí	10/20 (50,0)	0,83 (0,27-2,54)	,748
Enfermedad respiratoria crónica			
- No	20/46 (43,5)	1,00 (ref)	-
- Sí	13/22 (59,1)	1,88 (0,67-5,26)	,231
Inmunosupresión			
- No	32/67 (47,8)	NC	-
- Sí	1/1 (100,0)		
Índice Charlson			
- <3	0/1 (0,0)	NC	-
- ≥3	33/67 (49,3)		
Supervivencia estimada en 10 años ^a			
- ≥90%	0/3 (0,0)	NC	-
- <90%	33/65 (50,8)		
Presentación clínica			
Duración síntomas ^b			
- ≥7 días	11/15 (73,3)	1,00 (ref)	-
- <7 días	16/31 (51,6)	0,39 (0,10-1,49)	,167
Fiebre			
- No	16/35 (45,7)	1,00 (ref)	-
- Sí	16/32 (50,0)	1,19 (0,45-3,10)	,726
Tos seca			
- No	16/38 (42,1)	1,00 (ref)	-
- Sí	16/29 (55,2)	1,69 (0,64-4,49)	,290
Tos productiva			
- No	28/54 (51,9)	1,00 (ref)	-
- Sí	4/13 (30,8)	0,41 (0,11-1,50)	,180
Disnea			
- No	7/26 (26,9)	1,00 (ref)	-
- Sí	26/42 (61,9)	4,41 (1,52-12,82)	,006
Diarrea			
- No	30/58 (51,7)	1,00 (ref)	-
- Sí	2/7 (28,6)	0,37 (0,07-2,08)	,261
Confusión			
- No	20/44 (54,4)	1,00 (ref)	-
- Sí	13/22 (59,1)	1,73 (0,62-4,89)	,298

Astenia			
- No	27/52 (51,9)	1,00 (ref)	-
- Sí	5/12 (41,7)	0,66 (0,19-2,36)	,523
Mialgias-artralgias			
- No	31/62 (50,0)	1,00 (ref)	-
- Sí	1/2(50,0)	1,00 (0,06-16,71)	1,000
Anosmia-disgeusia			
- No	31/60 (51,7)	1,00 (ref)	-
- Sí	1/3 (33,3)	0,47 (0,04-5,44)	,544
Evaluación inicial			
Oximetría en aire ambiente			
- ≥94%	10/22 (45,5)	1,00 (ref)	-
- <94%	22/40 (55,0)	1,47 (0,52-4,17)	,473
PaO₂ / FiO₂			
- ≥300 mm Hg	22/45 (48,9)	1,00 (ref)	-
- <300 mm Hg	11/21 (52,4)	1,13 (0,36-3,59)	,833
Frecuencia respiratoria			
- ≤24 respiraciones/min	6/20 (30,0)	1,00 (ref)	-
- >24 respiraciones/min	11/18 (61,1)	5,13 (1,13-23,30)	,034
TA sistólica			
- ≥100 mm Hg	29/60 (48,3)	1,00 (ref)	-
- <100 mm Hg	2/6 (33,3)	0,53 (0,09-3,14)	,488
TA diastólica			
- ≥60 mm Hg	22/44 (50,0)	1,00 (ref)	-
- <60 mm Hg	9/22 (40,9)	0,69 (0,25-1,95)	,486
Frecuencia cardiaca			
- ≤100 latidos/min	23/51 (45,1)	1,00 (ref)	-
- >100 latidos/min	9/16 (56,3)	1,12 (0,35-3,64)	,850
CURB65			
- <3	3/14 (21,4)	1,00 (ref)	-
- ≥3	13/23 (56,5)	4,77 (1,04-21,79)	,044
eGFR			
- ≥60 mL/min/m ²	7/23 (30,4)	1,00 (ref)	-
- <60 mL/min/m ²	27/45 (60,0)	4,25 (1,41-12,84)	,010
Leucocitos			
- ≤12940 por mm ³	23/50 (46,0)	1,00 (ref)	-
- >12940 por mm ³	10/17 (58,8)	1,68 (0,55-5,11)	,363
Linfocitos			
- ≥610 por mm ³	23/52 (44,2)	1,00 (ref)	-
- <610 por mm ³	10/16 (62,5)	2,10 (0,67-6,64)	,206
Proteína C reactiva			
- ≤14,2 mg/dL	20/50 (40,0)	1,00 (ref)	-
- >14,2 mg/dL	13/17 (76,5)	4,88 (1,39-17,11)	,013
Procalcitonina			
- ≤0,41 ng/mL	17/44 (38,6)	1,00 (ref)	-
- >0,41 ng/mL	12/14 (85,7)	9,53 (1,90-47,93)	,006
Ferritina			
- ≤1300 mg/L	13/43 (30,2)	1,00 (ref)	-
- >1300 mg/L	10/14 (71,4)	5,77 (1,53-21,81)	,010
Lactato deshidrogenasa			
- ≤374,5 U/L	15/43 (34,9)	1,00 (ref)	-
- >374,5 U/L	9/14 (64,3)	3,36 (0,95-11,85)	,059
Dímero D			
- ≤2,7	17/47 (36,2)	1,00 (ref)	-
- >2,7	12/15 (80,0)	7,06 (1,74 - 28,57)	,006
Interleucina 6			
- ≤94 pg/mL	4/25 (16,0)	1,00 (ref)	-
- >94 pg/mL	4/8 (50,0)	5,25 (0,91-30,23)	,063
Troponina T			
- ≤55 ng/L	17/42 (40,5)	1,00 (ref)	-
- >55 ng/L	10/15 (66,7)	2,94 (0,85-10,14)	,088
Péptido natriurético cerebral			
- ≤4794 pg/mL	18/44 (40,9)	1,00 (ref)	-
- >4794 pg/mL	10/15 (66,7)	2,89 (0,84-9,89)	,091
Creatina fosfoquinasa			
- ≤165 U/L	20/47 (42,6)	1,00 (ref)	-
- >165 U/L	9/15 (60,0)	2,03 (0,62-6,62)	,243
Aspartato aminotransferasa			
- ≤54 U/L	19/50 (38,0)	1,00 (ref)	-
- >54 U/L	13/17 (76,5)	5,30 (1,51-18,65)	,009

Alanina aminotransferasa			
- ≤44 U/L	22/49 (44,9)	1,00 (ref)	-
- >44 U/L	9/17 (52,9)	1,38 (0,46-4,17)	,568
Infiltrados en radiografía tórax			
- ≤50% campos pulmonares	14/37 (37,8)	1,00 (ref)	-
- >50% campos pulmonares	19/31 (61,3)	3,29 (1,07-10,12)	,038

Los datos se muestran como porcentaje (%) al menos que se especifique lo contrario. En negrita, los valores significativos.

^a esperanza de vida a los 10 años, derivado de la puntuación del índice de Charlson de comorbilidad.

^b días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso.

OR: *odds ratio*. IC95%: intervalo de confianza al 95%, NC: no calculable.

Tabla 5. Factores de riesgo de necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes bajo cuidados terapéuticos máximos.

	VMI (n=38)	OR no ajustada (95%CI)	p
Demográficas			
Edad			
- <65 años	25/149 (16,8)	1,00 (ref)	-
- ≥65 años	13/88 (14,8)	0,85 (0,41-1,76)	,658
Género			
- Mujeres	7/95 (7,4)	1,00 (ref)	-
- Hombres	31/142 (21,8)	3,55 (1,49-8,44)	,004
Nosocomial			
- No	35/228 (15,4)	1,00 (ref)	-
- Sí	2/8 (25,0)	1,85 (0,36-9,53)	,463
Institucionalizado			
- No	38/236 (16,1)	NC	-
- Sí	0/1 (0,0)		
Personal sanitario			
- No	35/209 (16,7)	1,00 (ref)	-
- Sí	3/28 (10,7)	0,60 (0,17-2,10)	,424
Comorbilidades			
Hipertensión arterial			
- No	20/139 (14,4)	1,00 (ref)	-
- Sí	18/97 (18,6)	1,34 (0,67-2,69)	,412
Diabetes			
- No	30/193 (15,5)	1,00 (ref)	-
- Sí	8/43 (18,6)	1,26 (0,53-2,97)	,602
Obesidad			
- No	28/132 (21,2)	1,00 (ref)	-
- Sí	7/70 (10,0)	0,41 (0,17-1,00)	,050
Enfermedad cardiovascular			
- No	35/218 (16,1)	1,00 (ref)	-
- Sí	3/18 (16,7)	0,99 (0,27-3,64)	,992
Enfermedad respiratoria crónica			
- No	34/195 (17,4)	1,00 (ref)	-
- Sí	4/38 (10,5)	0,56 (0,19-1,69)	,308
Inmunosupresión			
- No	36/216 (16,7)	1,00 (ref)	-
- Sí	2/20 (10,0)	0,56 (0,12-2,51)	,448
Índice de Charlson			
- <3	23/142 (16,2)	1,00 (ref)	-
- ≥3	15/95 (15,8)	0,96 (0,47-1,95)	,906
Supervivencia esperada en 10 años ^a			
- ≥90%	21/122 (17,2)	1,00 (ref)	-
- <90%	14/81 (17,3)	1,01 (0,48-2,11)	,990
Presentación clínica			
Duración síntomas ^b			
- ≥7 días	18/110 (16,4)	1,00 (ref)	-
- <7 días	17/88 (19,3)	1,22 (0,58-2,54)	,588
Fiebre			
- No	2/48 (4,2)	1,00 (ref)	-
- Sí	36/188 (19,1)	5,57 (1,29-23,99)	,021
Tos seca			
- No	8/80 (10,0)	1,00 (ref)	-
- Sí	29/155 (18,7)	2,06 (0,89-4,73)	,091

Tos productiva			
- No	31/195 (15,9)	1,00 (ref)	-
- Sí	7/41 (17,1)	1,10 (0,45-2,69)	,824
Disnea			
- No	12/114 (10,5)	1,00 (ref)	-
- Sí	25/121 (20,7)	2,24 (1,06-4,70)	,034
Diarrea			
- No	27/165 (16,4)	1,00 (ref)	-
- Sí	11/68 (16,2)	0,99 (0,46-2,14)	,987
Confusión			
- No	32/217 (14,7)	1,00 (ref)	-
- Sí	5/16 (31,3)	2,64 (0,86-8,11)	,090
Astenia			
- No	15/121 (12,4)	1,00 (ref)	-
- Sí	22/105 (21,0)	1,89 (0,92-3,87)	,081
Mialgias/artralgias			
- No	25/154 (16,2)	1,00 (ref)	-
- Sí	12/76 (15,8)	0,98 (0,46-2,07)	,947
Anosmia-disgeusia			
- No	34/193 (17,6)	1,00 (ref)	-
- Sí	3/33 (9,1)	0,47 (0,14-1,63)	,235
Evaluación inicial			
Oximetría en aire ambiente			
- ≥94%	8/131 (6,1)	1,00 (ref)	-
- <94%	28/95 (29,5)	6,48 (2,80-15,01)	<0,001
PaO₂ / FiO₂			
- ≥300 mm Hg	12/113 (10,6)	1,00 (ref)	-
- <300 mm Hg	16/51 (31,4)	3,85 (1,66-8,93)	,002
Frecuencia respiratoria			
- ≤24 respiraciones/min	12/110 (10,9)	1,00 (ref)	-
- >24 respiraciones/min	8/18 (44,4)	16,06 (5,15-50,05)	<0,001
TA sistólica			
- ≥100 mm Hg	32/210 (15,2)	1,00 (ref)	-
- <100 mm Hg	4/15 (26,7)	0,50 (0,15-1,66)	,256
TA diastólica			
- ≥60 mm Hg	32/203 (15,8)	1,00 (ref)	-
- <60 mm Hg	4/22 (18,2)	0,84 (0,27-2,64)	,761
Frecuencia cardiaca			
- ≤100 latidos/min	25/150 (16,7)	1,00 (ref)	-
- >100 latidos/min	10/80 (12,5)	0,72 (0,33-1,59)	,415
CURB65			
- <3	13/114 (11,4)	1,00 (ref)	-
- ≥3	5/10 (50,0)	7,77 (1,98-30,50)	,003
eGFR			
- ≥60 mL/min/m ²	29/194 (14,9)	1,00 (ref)	-
- <60 mL/min/m ²	7/41 (17,1)	1,18 (0,48-2,91)	,722
Leucocitos			
- ≤8300 por mm ³	29/150 (19,3)	1,00 (ref)	-
- >8300 por mm ³	6/52 (11,5)	0,54 (0,21-1,40)	,206
Linfocitos			
- ≥790 por mm ³	18/171 (10,5)	1,00 (ref)	-
- <790 por mm ³	20/64 (31,3)	4,45 (2,07-9,53)	<0,001
Proteína C reactiva			
- ≤12 mg/dL	17/149 (11,4)	1,00 (ref)	-
- >12 mg/dL	18/53 (34,0)	3,99 (1,87-8,54)	<0,001
Procalcitonina			
- ≤0,2 ng/mL	20/164 (12,2)	1,00 (ref)	-
- >0,2 ng/mL	15/46 (32,6)	3,51 (1,62-7,61)	,001
Ferritina			
- ≤1300 mg/L	15/136 (11,0)	1,00 (ref)	-
- >1300 mg/L	15/45 (33,3)	4,03 (1,78-9,16)	,001
Lactato deshidrogenasa			
- ≤367 U/L	13/132 (9,8)	1,00 (ref)	-
- >367 U/L	15/47 (31,9)	4,29 (1,85-9,93)	,001
Dímero D			
- ≤1 mg/mL	17/137 (12,4)	1,00 (ref)	-
- >1 mg/mL	10/45 (22,2)	2,02 (0,85-4,80)	,113
Interleucina 6			
- ≤54 pg/mL	9/114 (7,9)	1,00 (ref)	-
- >54 pg/mL	12/38 (31,6)	5,39 (2,05-14,13)	,001

Troponina T			
- ≤15 ng/L	20/148 (13,5)	1,00 (ref)	-
- >15 ng/L	12/58 (20,7)	1,96 (0,84-4,53)	,118
Péptido natriurético cerebral			
- ≤224 pg/mL	15/132 (11,4)	1,00 (ref)	-
- >224 pg/mL	12/44 (27,3)	2,93 (1,25-6,87)	,014
Creatina fosfoquinasa			
- ≤146 U/L	19/140 (13,6)	1,00 (ref)	-
- >146 U/L	15/48 (31,3)	2,90 (1,33-6,31)	,007
Aspartato aminotransferasa			
- ≤54 U/L	18/146 (12,3)	1,00 (ref)	-
- >54 U/L	16/50 (32,0)	3,35 (1,55-7,24)	,002
Alanina aminotransferasa			
- ≤44 U/L	19/138 (13,8)	1,00 (ref)	-
- >44 U/L	15/58 (25,9)	2,19 (1,02-4,68)	,044
Infiltrados en radiografía de tórax			
- ≤50% campos pulmonares	21/169 (12,4)	1,00 (ref)	-
- >50% campos pulmonares	17/68 (25,0)	4,51 (2,08-9,80)	<0,001

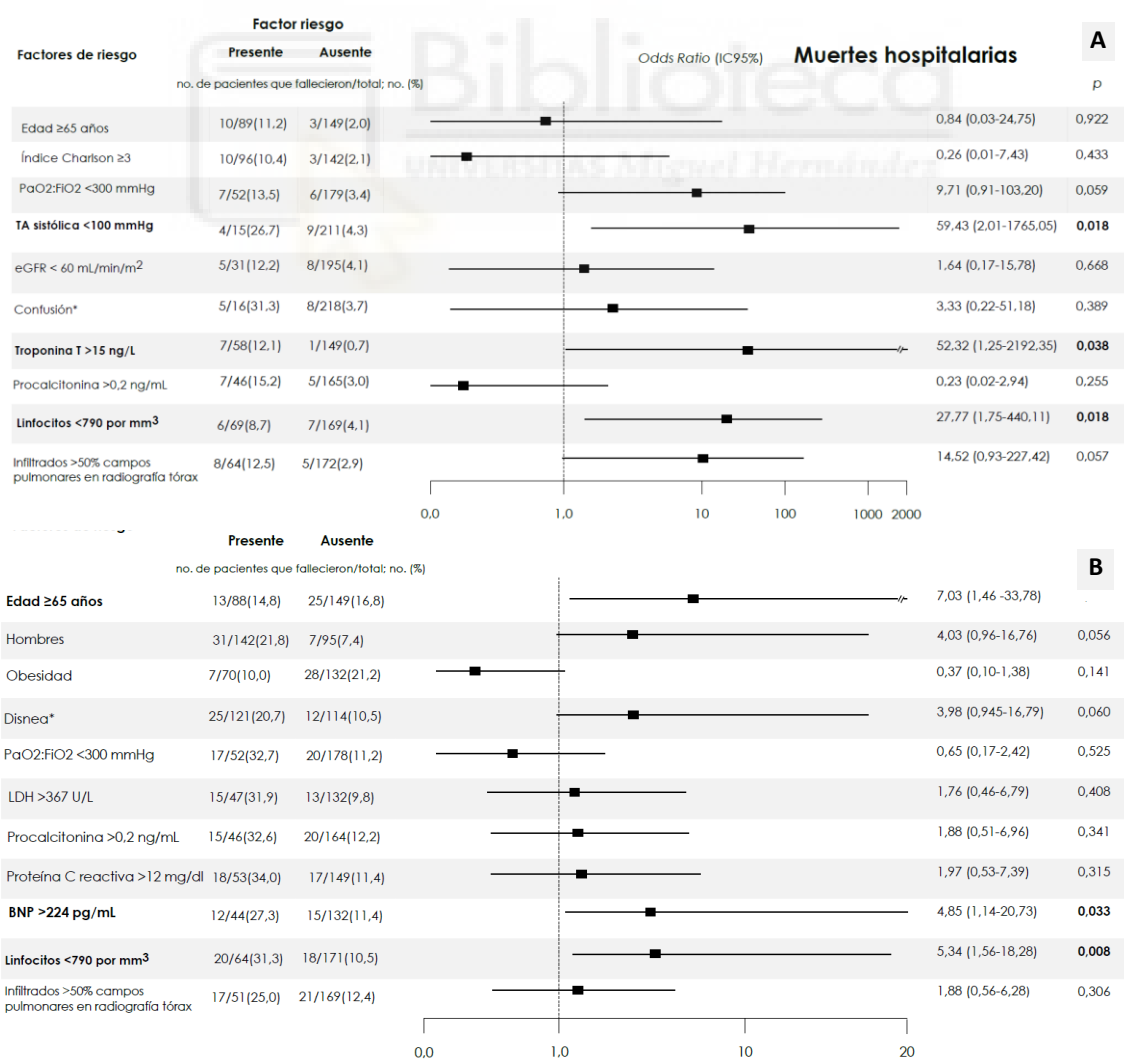
Los datos se muestran como porcentaje (%) al menos que se especifique lo contrario. En negrita, los valores significativos.

^a esperanza de vida a los 10 años, derivado de la puntuación del índice de Charlson de comorbilidad.

^b días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso.

OR: *odds ratio*. 95%CI: intervalo de confianza al 95%, NC: no calculable.

Figura 11. Factores de riesgo independientes de mortalidad (A) y ventilación mecánica invasiva (B) en subpoblación de cuidados terapéuticos máximos.



Se muestra el número y porcentaje de pacientes para cada factor de riesgo, con el factor de riesgo presente y ausente. El intervalo de confianza del 95% de las *odds ratios* se han ajustado para test múltiples. R^2 de cada uno de los modelos: 0,55 para mortalidad y 0,45 para ventilación mecánica invasiva. En **negrita**, predictores independientes asociados con los resultados (mortalidad y ventilación mecánica invasiva).

TA: tensión arterial; eGFR: *estimated glomerular filtration rate* (por la fórmula CKD-EPI); *: al ingreso; LDH: lactato deshidrogenasa; BNP: *Brain natriuretic peptides*. Los modelos multivariante incluyen 184 y 186 participantes, respectivamente.





Objetivo número 2

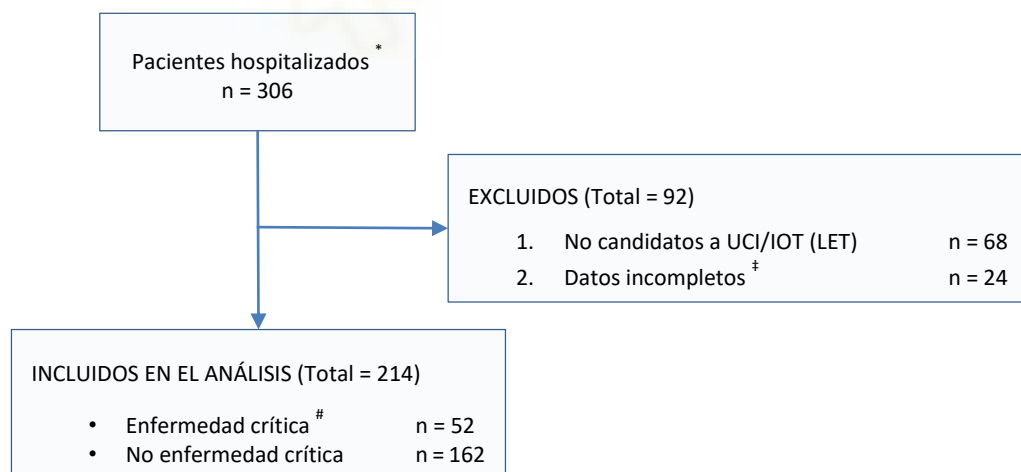
Evaluar la validez externa de la escala de riesgo clínico 'COVID-GRAM' de predicción de enfermedad crítica, desarrollada en población asiática, en una cohorte de pacientes ingresados con COVID-19 en el HGUA.

ARTÍCULO:

Moreno-Pérez Ó, Andrés M, León-Ramírez JM, *et al.* *The COVID-GRAM Tool for Patients Hospitalized With COVID-19 in Europe. JAMA Intern Med.* 2021;181:1000-1001.

De los 306 pacientes hospitalizados, 236 (77,1%) ingresaron en UCI. Para el cálculo de la puntuación de riesgo de enfermedad crítica en la escala COVID-GRAM, 214 tuvieron los datos completos (figura 12), con una mediana de edad de 60,5 años (48,0-70,7). Los pacientes excluidos por datos incompletos eran similares a la subpoblación de estudio en edad, género, comorbilidad, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, afectación radiológica, uso de tocilizumab, ingreso en UCI y necesidad de VMI.

Figura 12. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el análisis de la validez externa de la escala (COVID-GRAM) de predicción de riesgo de enfermedad crítica.



* Caso confirmado: RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva o alta sospecha clínica a pesar de repetidas RT-PCR negativas.

Enfermedad crítica: variable compuesta formada por ingreso en UCI, intubación orotraqueal o muerte.

‡ Escala COVID-GRAM. Incluye 10 variables: radiografía tórax anormal, edad, hemoptisis, disnea, confusión, número comorbilidades, historia de cáncer, cociente neutrófilos/linfocitos, lactato deshidrogenasa y bilirrubina directa.

Desarrollaron enfermedad crítica 52 pacientes (21,8%): 40 en UCI, 35 precisaron VMI y 13 fallecidos. La mediana de seguimiento fue de 43 días (33-48).

La proporción de enfermedad crítica en los cuatro primeros quintiles fue similar ($p > 0,05$) (tabla 6), sin embargo, en el último quintil, COVID-GRAM predice una proporción casi el doble de enfermedad crítica comparada con la observada, 25 (57,5%) frente a 14 (33,0%), $p = 0,01$.

La precisión de COVID-GRAM en la cohorte fue moderada, con un AUC de 0,72 (IC 95% 0,64-0,80) comparada con el AUC 0,88 (IC 95% 0,84-0,93) en la cohorte de validación china.

Tabla 6. Riesgo de enfermedad crítica observada frente a predicha mediante la puntuación COVID-GRAM, en quintiles de riesgo calculados sobre 214 pacientes hospitalizados con COVID-19.

Quintil (nº de pacientes)	Enfermedad crítica predicha, nº (%) [rango]	Enfermedad crítica observada, nº (%)	P valor ^a
Q1 (42)	2 (3,4) [0,4-5,0]	1 (2,4)	0,50
Q2 (43)	3 (7,6) [5,1-10,6]	7 (16,3)	0,21
Q3 (43)	6 (14,5) [10,7-20,6]	6 (14,0)	> 0,99
Q4 (43)	14 (31,3) [21,5-41,4]	13 (30,2)	0,82
Q5 (43)	25 (57,5) [41,6-98,8]	14 (33,0)	0,01

^a P valor mediante χ^2 comparando valores observados frente a predichos.

Objetivo número 3

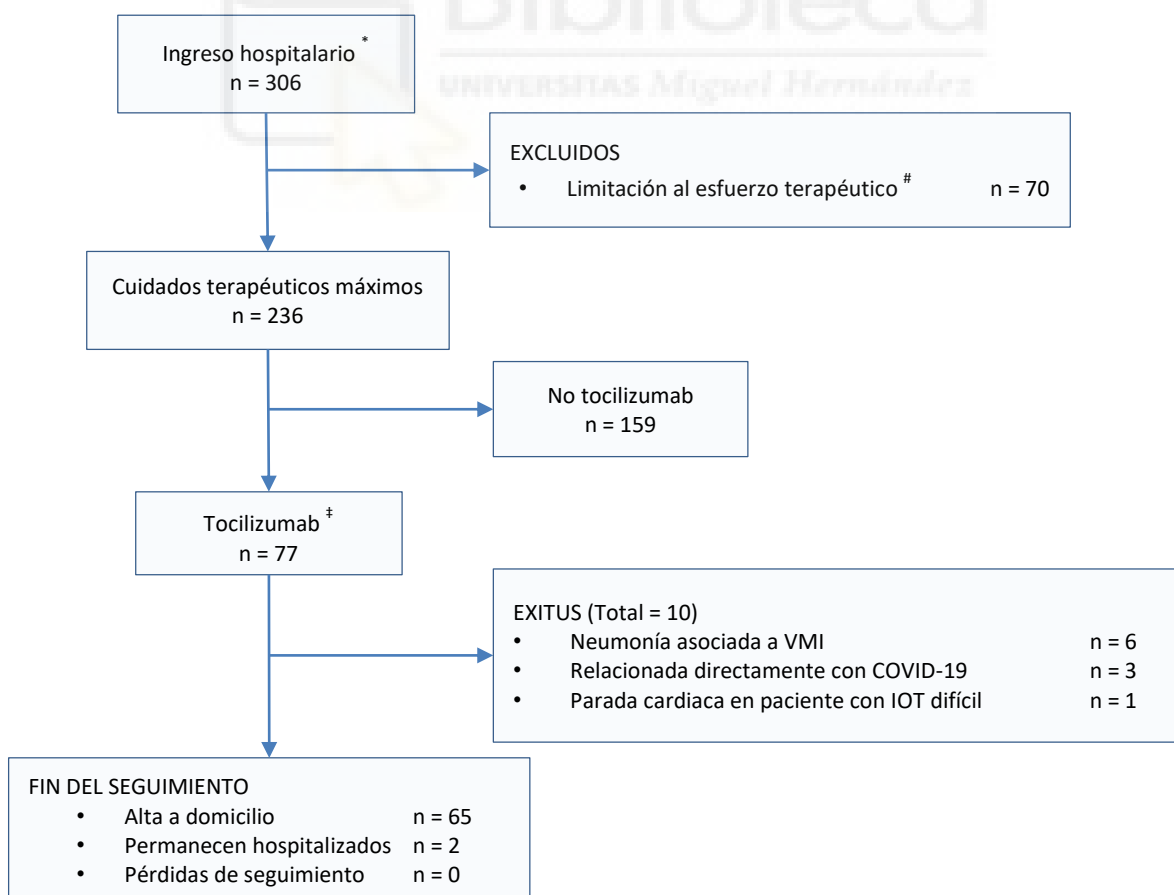
Describir la experiencia clínica con tocilizumab en pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 en el HGUA durante la primera ola de la pandemia, y determinar los predictores de mortalidad, ingreso en UCI e intubación orotraqueal en el seguimiento.

ARTÍCULO:

Moreno-Pérez O, Andres M, Leon-Ramirez JM, *et al.* Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study. *J Autoimmun.* 2020; 114:102523.

Un total de 77 pacientes (32,6%) recibieron tratamiento con tocilizumab (figura 13), con una mediana de edad de 62 años (53,0-72,0), entre los cuales el 64,9% eran hombres, y el 42,9% presentaban un índice de Charlson ≥ 3 .

Figura 13. Diagrama de flujo de los pacientes tratados con tocilizumab en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante durante la primera ola de la pandemia.



Mediana de seguimiento acumulado: 83,0 días (78,0-86,5).

* Caso confirmado: RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva o alta sospecha clínica a pesar de repetidas RT-PCR negativas.

Limitación al esfuerzo terapéutico: categoría reservada a pacientes con una baja expectativa de vida, edad avanzada y elevada comorbilidad, o con enfermedad previa extremadamente grave o enfermedad avanzada e irreversible. Información recogida retrospectivamente de la historia clínica electrónica.

‡ Indicaciones de tocilizumab: 1. Rápida progresión del fallo respiratorio. 2. Respuesta inflamatoria sistémica grave (IL-6>40 pg/mL, ferritina>1000 mg/L, proteína C reactiva >5 mg/dL, Linfocitos < 900 células/mm³, Lactato deshidrogenasa > 300U/L y/o Dímero-D > 500 µg/mL). 3. Progresión radiológica significativa.

En la tabla 7 se muestran las características de los pacientes que recibieron tocilizumab frente a los pacientes que no lo recibieron. Al ingreso, el 90,9% tenían fiebre, el 68,4% disnea, con una mediana de oximetría de 93,0% (89,0-95,3%) respirando aire ambiente. En la radiografía de tórax, el 34,2% mostraron infiltrados pulmonares extensos.

Tocilizumab fue administrado con una mediana de 10,0 días (7,5-12,0) tras el inicio de los síntomas y 2,0 días (1,0-4,0) tras el ingreso. La mediana de estancia fue de 16,0 días (11,0-23,0). Al final del análisis, dos pacientes permanecían ingresados, uno de ellos en UCI, con un seguimiento acumulado de 83,0 días (78,0-86,5). No hubo reingresos en los pacientes tratados con tocilizumab, ni hubo pérdidas de seguimiento.

Fueron ingresados en UCI 42 pacientes (el 54,5% de los tratados con tocilizumab), con una mediana de estancia de 12,0 días (7,0-23,0); 38 pacientes (49,4%) requirieron VMI con una mediana de 8,0 días (6,0-15,0). En 17 casos (44,7%) se administró tocilizumab al momento de la intubación. Dos pacientes recibieron tocilizumab tras la intubación puesto que fueron trasladados desde otros hospitales bajo VMI.

Un paciente requirió ECMO. Seis pacientes (3,8%) de los que no recibieron tocilizumab, ingresaron en UCI, aunque ninguno requirió VMI.

Se produjeron infecciones bacterianas graves en un 14,2% de los 306 pacientes, 26,1% en los pacientes en UCI: 7 fueron neumonías asociadas a ventilación (NAV), 7 bacteriemias asociadas a catéter, y en 3 pacientes se registraron ambas infecciones. La incidencia de NAV fue de 14,6 por 1000 días de intubación. No se diagnosticaron infecciones fúngicas.

Tabla 7. Características generales de la población de estudio de acuerdo con si han recibido tocilizumab o no.

	No-tocilizumab [n=159]	Tocilizumab [n=77]	p
Demográficas			
Edad (mediana), años	57,0 (44,0-70,0)	62,0 (53,0-72,0)	,061
Hombres, %	57,2 (91/159)	64,9 (50/77)	,258
Nosocomial, %	3,8 (6/159)	2,6 (2/76)	,652
Institucionalizado, %	0,6 (1/159)	0,0 (0/77)	,486
Personal sanitario, %	11,9 (19/159)	11,7 (9/77)	,954
Comorbilidades			
Hipertensión arterial, %	40,3 (64/159)	41,6 (32/77)	,848
Diabetes, %	16,4 (26/159)	20,8 (16/77)	,552
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,6 (24,2-31,6)	28,1 (25,0-32,2)	,348
Obesidad, %	35,5 (54/152)	34,7 (26/75)	,899
Enfermedad cardiovascular, %	8,2 (13/159)	7,8 (6/77)	,779
Enfermedad respiratoria crónica, %	16,5 (26/159)	14,3 (11/77)	,736
Inmunosupresión, %	10,1 (16/159)	5,2 (4/77)	,203
Índice comorbilidad Charlson	2 (0-4)	2,0 (1,0-3,0)	,662
Índice Charlson ≥ 3 , %	38,4 (61/159)	42,9 (33/77)	,509
Supervivencia esperada en 10 años ^a	90,2 (53,4-98,3)	90,0 (74,0-95,9)	,264
Presentación clínica			
Duración síntomas, días ^b	7,0 (3,0-9,0)	7,0 (4,0-10,0)	,442
Fiebre, %	73,6 (117/159)	90,9 (70/77)	,002
Tos seca, %	64,8 (103/159)	68,4 (52/76)	,582
Tos productiva, %	15,7 (25/159)	20,8 (16/77)	,336
Disnea, %	44,3 (70/158)	64,5 (49/76)	,004
Diarrea, %	25,6 (40/156)	35,1 (27/77)	,135
Confusión, %	6,4 (10/156)	6,6 (5/76)	1,000
Astenia, %	41,7 (63/151)	54,7 (41/75)	,066
Mialgias-artralgias, %	33,1 (51/154)	32,0 (24/75)	,866
Anosmia-disgeusia, %	15,1 (23/152)	13,5 (10/74)	,746
Evaluación inicial			
Oximetría en aire ambiente (%)	96,0 (94,0-98,0)	93,0 (89,0-95,3)	,000
PaO ₂ / FiO ₂ , mm Hg	361,9 (310,0-442,0)	307,0 (269,8-341,3)	,000
Frecuencia respiratoria, respiraciones/min	16,0 (16,0-18,0)	24,0 (17,0-32,0)	,000
TA sistólica, mm Hg	132,0 (116,0-145,0)	127,0 (111,0-144,0)	,509
TA diastólica, mm Hg	82,0 (73,0-91,0)	74,0 (67,0-84,5)	,002
Frecuencia cardíaca, latidos/min	96,0 (83,0-106,0)	95,0 (87,0-107,0)	,959
CURB65	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-2,0)	,004
eGFR, mL/min/m ²	89,4 (70,0-90,0)	83,4 (68,9-90,0)	,326
eGFR <60mL/min/m ² , %	18,2 (29/159)	14,7 (11/75)	,498
Leucocitos, por mm ³	6410,0 (5065,0-8402,5)	6000,0 (4920,0-8290,0)	,445
Linfocitos, por mm ³	1200,0 (860,0-1510,0)	860,0 (625,0-1055,0)	,000
Proteína C reactiva, mg/dL	4,0 (1,7-8,5)	11,0 (5,8-17,2)	,000
Procalcitonina, ng/mL	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,3)	,000
Ferritina, mg/L	551,0 (281,5-978,0)	1220,5 (532,3-2263,0)	,000
Lactato deshidrogenasa, U/L	241,0 (202,0-317,0)	349,0 (275,8-441,0)	,000
Dímero-D, mg/mL	0,6 (0,4-0,9)	0,8 (0,5-1,2)	,008
Interleuquina 6, pg/mL	18,0 (8,0-34,0)	66,5 (31,3-158,0)	,000
Troponina T, ng/L	7,0 (5,0-14,3)	10,0 (6,0-17,0)	,022
Péptido natriurético cerebral, pg/mL	64,0 (23,0-191,0)	104,0 (33,0-320,5)	,161
Creatina fosfoquinasa, U/L	79,0 (51,5-137,5)	97,0 (64,0-152,5)	,064
Aspartato aminotransferasa, U/L	30,0 (22,0-44,5)	43,5 (29,5-76,3)	,000
Alanina aminotransferasa, U/L	26,0 (16,0-43,0)	34,5 (19,5-55,0)	,009
Infiltrados >50% de los campos pulmonares en radiografía tórax, %	8,2 (13/159)	34,2 (26/76)	<0,001

Los datos se muestran como n (%) salvo que se indique lo contrario. En negrita, las diferencias estadísticamente significativas.

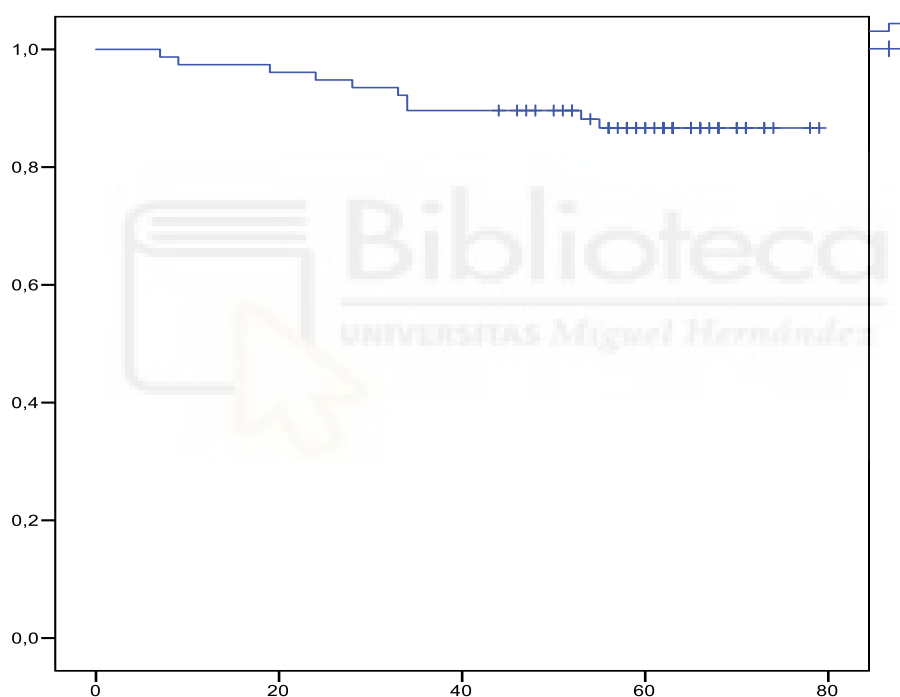
^a esperanza de vida a los 10 años, derivado de la puntuación del índice de Charlson de comorbilidad.

^b días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso.

Mortalidad

La mortalidad global en los pacientes con tocilizumab fue de 12,9% (10/77), con una mediana de 26,0 días (11,5-33,7) tras el inicio de los síntomas, y todas ocurrieron en UCI bajo VMI. En la figura 14 se representa la curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Tres muertes fueron relacionadas por COVID-19, seis NAV y una parada cardíaca relacionada con intubación difícil. La mortalidad no se relacionó con el momento en el que se inició la VMI, siendo un 23,5% en los pacientes con intubación temprana frente a un 26,3% en los pacientes con intubación tardía ($p = 1,000$).

Figura 14. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes tratados con tocilizumab.



Las marcas verticales indican los individuos cuyo tiempo de supervivencia ha finalizado. Pruebas de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles de respuesta a tocilizumab: (Log Rank (Mantel-Cox)): mortalidad ($p = 0,002$), ventilación mecánica invasiva ($p < 0,001$). Fuente: Moreno-Pérez O. et al. *J Autoimmun* . 2020;114:102523. ⁸⁴

Factores asociados a mortalidad

En la tabla 8 se muestran los factores asociados a mortalidad en los pacientes con tocilizumab. Los predictores de mortalidad en el análisis univariante fueron $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ mm Hg, CURB65 ≥ 3 y LDH. El índice de Charlson, confusión y dímero D

quedaron cerca de la significación y también fueron incluidos en el análisis multivariante.

Tabla 8. Factores predictores de mortalidad al ingreso en pacientes tratados con tocilizumab.

	Tocilizumab (n=77)	OR (IC95%)	p
Demográficas			
Edad		1,04 (0,97-1,09)	,235
Género			
- Mujeres	2/27 (7,4)	1,00 (ref)	-
- Hombres	8/50 (16,0)	2,38 (0,47-12,1)	,296
Nosocomial			
- No	9/75 (12,0)	1,00 (ref)	-
- Sí	1/2 (50,0)	7,22 (0,41-125,87)	,175
Institucionalizado			
- No	10/77(13,0)	NC	-
- Sí	0/0 (0,0)		
Personal sanitario			
- No	10/68 (14,7)	NC	-
- Sí	0/9 (0,0)		
Comorbilidad			
Hipertensión arterial			
- No	5/45 (11,1)	1,00 (ref)	-
- Sí	5/32 (15,6)	1,48 (0,39-5,61)	,563
Diabetes			
- No	6/61 (9,8)	1,00 (ref)	-
- Sí	4/16 (25,0)	3,06 (0,75-12,53)	,121
Obesidad			
- No	6/49 (12,2)	1,00 (ref)	-
- Sí	3/26 (11,5)	0,94 (0,21-4,09)	,929
Enfermedad cardiovascular			
- No	6/71 (8,4)	1,00 (ref)	-
- Sí	2/6 (33,3)	4,17 (0,62-27,77)	,140
Enfermedad respiratoria crónica			
- No	9/66 (13,6)	1,00 (ref)	-
- Sí	1/11 (9,1%)	0,61 (0,07-5,37)	,657
Inmunosupresión			
- No	10/73 (13,7)	NC	-
- Sí	0/4 (0,0)		
Índice Charlson			
- <3	4/44 (9,1)	1,00 (ref)	-
- ≥3	6/33 (18,2)	2,22 (0,57-8,62)	,248
Supervivencia esperada en 10 años^a			
- ≥90%	3/38 (7,9)	1,00 (ref)	-
- <90%	6/36 (16,7)	2,33 (0,54-10,14)	,258
Presentación clínica			
Duración síntomas^b			
- ≥7	4/40 (10,0)	1,00 (ref)	-
- <7	6/37 (16,2)	0,57 (0,15-2,22)	,421
Fiebre			
- No	0/7 (0)	NC	-
- Sí	10/70 (14,3)		
Tos seca			
- No	1/25 (4,0)	1,00 (ref)	-
- Sí	9/52 (17,3)	4,81 (0,57-40,39)	,148
Tos productiva			
- No	8/61 (13,1)	1,00 (ref)	-
- Sí	2/16 (12,5)	0,95 (0,18-4,96)	,948
Disnea			
- No	3/28 (10,7)	1,00 (ref)	-
- Sí	7/49 (14,3)	1,33 (0,32-5,64)	,696
Diarrea			
- No	7/50 (14,0)	1,00 (ref)	-
- Sí	3/27 (11,1)	0,77 (0,18-3,25)	,720
Confusión			
- No	8/72 (11,1)	1,00 (ref)	-

- Sí	2/5 (40,0)	5,25 (0,76-36,33)	,093
Astenia			
- No	3/34 (8,8)	1,00 (ref)	-
- Sí	7/41 (17,1)	2,13 (0,51-8,96)	,303
Mialgias-artralgias			
- No	6/51 (11,8)	1,00 (ref)	-
- Sí	4/24 (16,7)	1,50 (0,38-5,91)	,562
Anosmia-disgeusia			
- No	9/64 (14,1)	1,00 (ref)	-
- Sí	1/10 (10,0)	0,68 (0,08-6,02)	,728
Evaluación inicial			
Oximetría en aire ambiente			
- ≥94%	2/25 (8,0)	1,00 (ref)	-
- <94%	8/49 (16,3)	2,24 (0,44-11,47)	,332
PaO ₂ / FiO ₂		0,98 (0,98-0,99)	,007
- ≥300 mm Hg	2/47 (4,3)	1,00 (ref)	-
- <300 mm Hg	8/29(27,6)	8,57 (1,67-43,91)	,010
Frecuencia respiratoria			
- ≤24	2/16 (12,5)	1,00 (ref)	-
- >24	4/25 (16,0)	1,33 (0,21-8,28)	,758
TA sistólica			
- ≥100	8/68 (11,8)	1,00 (ref)	-
- <100	2/5 (40,0)	5,00 (0,72-34,63)	,103
TA diastólica			
- ≥60	9/65 (13,8)	1,00 (ref)	-
- <60	1/8 (12,5)	0,89 (0,09-8,11)	,917
Frecuencia cardiaca			
- ≤100	6/48 (12,5)	1,00 (ref)	-
- >100	4/26 (15,4)	1,27 (0,33-4,99)	,729
CURB65			
- <3	2/31 (6,5)	1,00 (ref)	-
- ≥3	4/6 (66,7)	29,00 (3,15-267,37)	,003
eGFR			
- ≥60	7/64 (10,9)	1,00 (ref)	-
- <60	3/11 (27,3)	3,05 (0,65-14,27)	,156
Leucocitos		1,00 (1,00-1,00)	,127
Linfocitos		,99 (,99- 1,01)	,201
Proteína C reactiva		1,03 (0,96-1,11)	,393
Procalcitonina		,88 (0,36-2,14)	,777
Ferritina		1,00 (0,99-1,00)	,415
Lactato deshidrogenasa		1,01 (1,00-1,01)	,034
Dímero-D		1,06 (0,99-1,13)	,090
Interleucina 6		0,99 (0,98-1,01)	,294
Troponina T		1,01 (0,97-1,05)	,598
Péptido natriurético cerebral		1,00 (0,99-1,01)	,884
Creatina fosfoquinasa		0,99 (0,99-1,01)	,562
Aspartata aminotransferasa		,99 (,973-1,01)	,489
Alanina aminotransferasa		0,99 (0,97-1,01)	,477
Infiltrados en radiografía de tórax			
- ≤50% campos pulmonares	4/52 (7,6)	1,00 (ref)	-
- >50% campos pulmonares	5/25 (20,0)	2,35 (0,61-9,02)	,213

Los datos se muestran como n (%) salvo que se indique con contrario. En relación a las unidades, están referidas a las de la tabla 7. En negrita, las diferencias estadísticamente significativas.

^a esperanza de vida a los 10 años, derivado de la puntuación del índice de Charlson de comorbilidad.

^b días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso.

En la tabla 9, se muestra la asociación entre la mortalidad y la respuesta temprana a tocilizumab. La escala de gravedad respiratoria de Brescia BCRSS, como criterio para evaluar la respuesta temprana a tocilizumab (dentro de las primeras 72 horas tras su infusión), se asoció con una menor mortalidad, mostrando una OR de 0,14 (IC 95% 0,03–0,74), p=0,021. Las demás formas de evaluar respuesta temprana

(respuesta respiratoria, inflamatoria, o ambas, respuesta subjetiva del paciente o el médico; ya sea de forma individual o combinada) no se asociaron con la mortalidad.

Tabla 9. Asociación entre la respuesta temprana a tocilizumab y mortalidad.

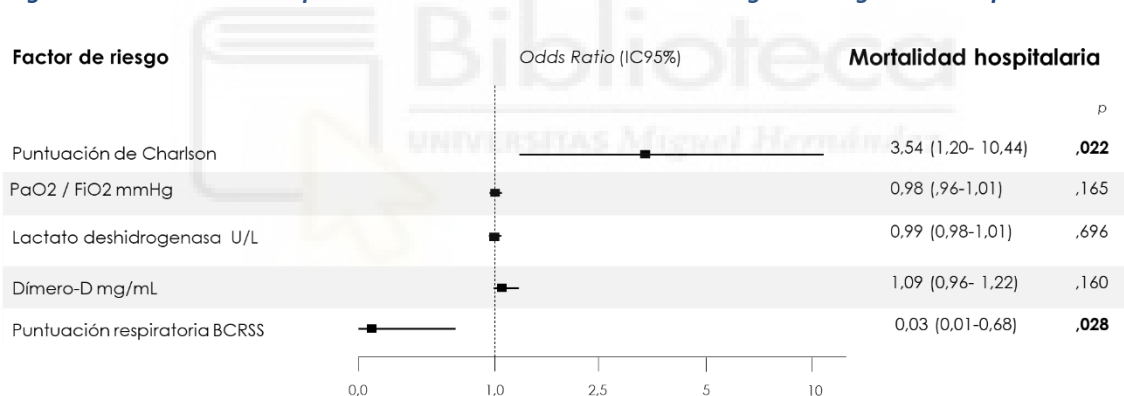
	Mortalidad (n=10)	OR (IC95%)	p
RESPUESTA PRINCIPAL Y COMBINADA			
Respuesta respiratoria			
- No	1/3 (33,3)	1,00 (ref)	-
- Sí	8/67 (11,9)	0,27 (0,02-3,34)	,308
Respuesta inflamatoria			
- No	1/19 (5,3)	1,00 (ref)	-
- Sí	7/49 (14,3)	3,00 (0,34-26,19)	,320
Respuesta subjetiva médico			
- No	2/23 (8,7)	1,00 (ref)	-
- Sí	7/51 (13,7)	1,67 (0,32-8,74)	,543
Respuesta subjetiva paciente			
- No	3/26 (11,5)	1,00 (ref)	-
- Sí	2/43 (4,7)	0,37 (0,06-2,40)	,300
Respuesta respiratoria e inflamatoria			
- No	1/21 (4,8)	1,00 (ref)	-
- Sí	7/46 (15,2)	3,59 (0,41-31,24)	,247
Respuesta respiratoria y/o inflamatoria			
- No	1/2 (50,0)	1,00 (ref)	-
- Sí	8/71 (11,3)	0,13 (0,01-2,24)	,158
Respuesta BCRSS			
- No	6/25 (24,0)	1,00 (ref)	-
- Sí	2/48 (4,2)	0,14 (0,03-0,74)	,021
RESPUESTAS INDIVIDUALES			
Respuesta de PAFI			
- No	1/8 (11,1)	1,00 (ref)	-
- Sí	6/36 (16,7)	1,60 (0,17-15,27)	,683
Respuesta de SAFI			
- No	4/40 (10,0)	1,00 (ref)	-
- Sí	4/27 (14,8)	1,26 (0,28-5,56)	,752
Respuesta de PAFI y/o SAFI			
- No	1/7 (14,3)	1,00 (ref)	-
- Sí	7/52 (13,5)	0,93 (0,09-8,96)	,952
Respuesta de frecuencia respiratoria			
- No	1/18 (8,3)	1,00 (ref)	-
- Sí	6/45 (13,3)	1,46 (0,16-13,46)	,735
Respuesta de Proteína C reactiva			
- No	0/5 (0,0)	NC	-
- Sí	9/73 (13,2)		
Respuesta de Ferritina			
- No	2/18 (11,1)	1,00 (ref)	-
- Sí	1/24 (4,2)	0,34 (0,03-4,16)	,405
Respuesta de Dímero-D			
- No	4/42 (9,5)	1,00 (ref)	-
- Sí	4/24 (16,7)	1,90 (0,43-8,41)	,398
Respuesta de LDH			
- No	2/29 (6,9)	1,00 (ref)	-
- Sí	5/34 (14,7)	2,32 (0,41-13,02)	,336

Los datos se muestran como n (%) salvo que se indique con contrario. En negrita, las diferencias estadísticamente significativas. OR: *odds ratio*. 95%CI: intervalo de confianza al 95%. NC: no calculable. Respuesta individual evaluada a las 72 horas. Respuesta respiratoria: respuesta de PAFI (PaO₂ / FiO₂) o respuesta de SAFI (SaO₂/FiO₂) y/o respuesta de frecuencia respiratoria. Respuesta inflamatoria: ≥ 2 respuestas de Proteína C reactiva, ferritina, dímero-D o LDH.

Tras el análisis multivariante (Figura 15), los factores independientes de mortalidad fueron la respuesta temprana a tocilizumab obtenida mediante la escala BCRSS, OR 0,03 (IC 95% 0,01–0,68), $p = 0,028$, y el índice de comorbilidad de Charlson, OR 3,54 (IC 95% 1,20–10,44), $p = 0,022$.

La respuesta temprana a tocilizumab de acuerdo con la escala BCRSS fue evaluada y no se encontró ningún factor predictor asociado, tan solo algunos presentaron tendencia a la significación como $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ mm Hg, con una OR 0,43 (IC95% 0,16–1,17), $p = 0,09$, oximetría respirando aire ambiente $< 94\%$, OR 0,37 (IC95% 0,12–1,17), $p = 0,093$, como factores asociados a una peor respuesta, y el curso clínico prolongado, definido como un mayor tiempo entre el inicio de los síntomas y la necesidad de tratamiento con tocilizumab, OR 1,14 (IC95% 0,97–1,33), $p = 0,091$, como factor de respuesta favorable.

Figura 15. Predictores independientes de mortalidad. Análisis de regresión logística múltiple.



El IC 95% de las *odds ratio* ha sido ajustado mediante análisis múltiple. Se incluyen 63 pacientes en el análisis (14 pérdidas). Modelos R²: 0,62 para mortalidad. La respuesta a tocilizumab obtenida por BCRSS se define como ausencia de progresión o mejoría de la puntuación en las 72 horas tras la infusión con tocilizumab.

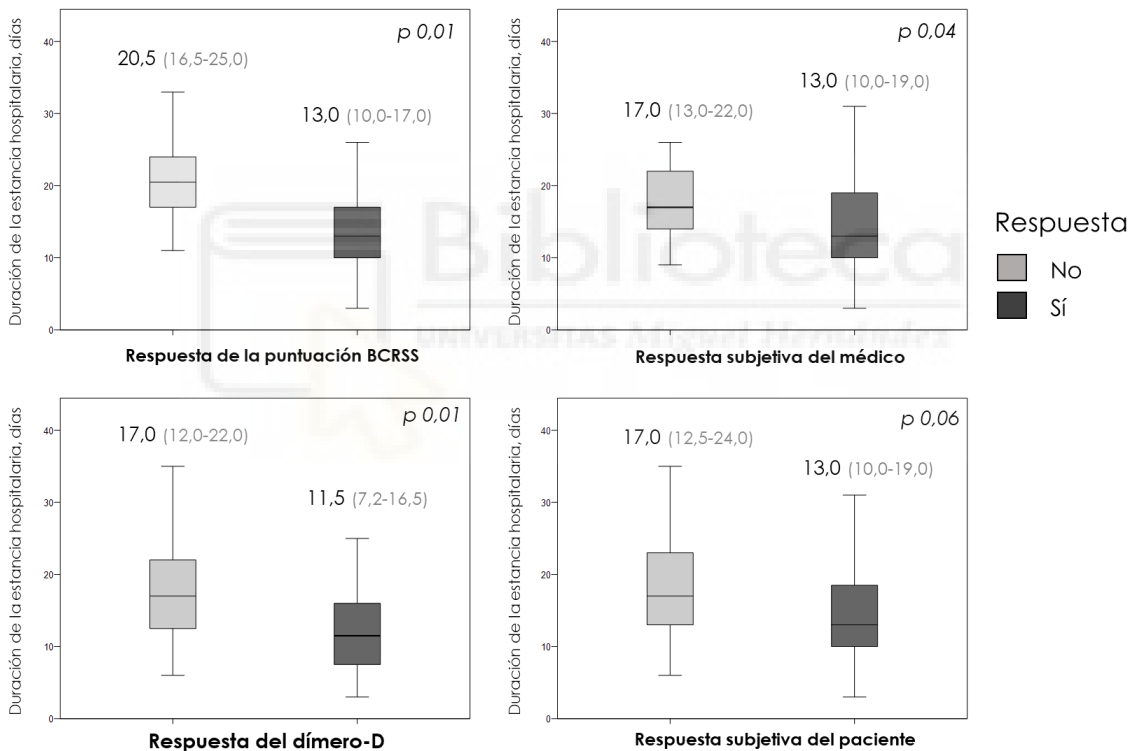
Respuesta temprana a tocilizumab y estancia hospitalaria y en UCI

La respuesta temprana a tocilizumab (evaluada mediante la escala BCRSS, respuesta subjetiva o cambios en dímero D) se asoció a una menor estancia hospitalaria en los supervivientes (Figura 16); la respuesta evaluada como mejoría subjetiva del paciente estuvo cerca de la significación. Además, un descenso en la puntuación de la escala BCRSS o del dímero D a las 72 horas tras la infusión de tocilizumab se correlacionó significativamente con una menor estancia, Rho de Spearman 0,417 ($p < 0,0001$) y

+0,303 ($p = 0,016$), respectivamente. Al incluir los fallecidos en el análisis, los resultados se mantuvieron significativos con respecto a la respuesta evaluada mediante BCRSS ($p = 0,014$), mientras que la respuesta subjetiva del paciente ($p = 0,054$) y la respuesta al dímero D ($p = 0,080$) se mantuvieron cerca de la significación, y se perdió la significación en cuanto a la respuesta evaluada por el médico ($p = 0,649$).

No hubo diferencias en la estancia en UCI en relación a la respuesta a tocilizumab. Y el momento en el que se inició la VMI no se asoció con la estancia en UCI ($p = 0,639$), el tiempo de VMI ($p = 0,458$) ni estancia hospitalaria ($p = 0,779$).

Figura 16. Respuesta temprana a tocilizumab y estancia hospitalaria.



Las cajas representan el grado de dispersión de la estancia hospitalaria. La línea horizontal la mediana. La respuesta entre grupos se comparó mediante el *test U de Mann-Whitney*. BCRSS: escala de gravedad respiratoria de Brescia.

PARTE PROSPECTIVA:

Objetivo número 4

Analizar los síntomas persistentes a medio plazo en pacientes recuperados de COVID-19 a través de una evaluación clínica integral y estructurada y evaluar los predictores del síndrome de COVID-19 post-agudo (SCP) en la fase aguda de la infección.

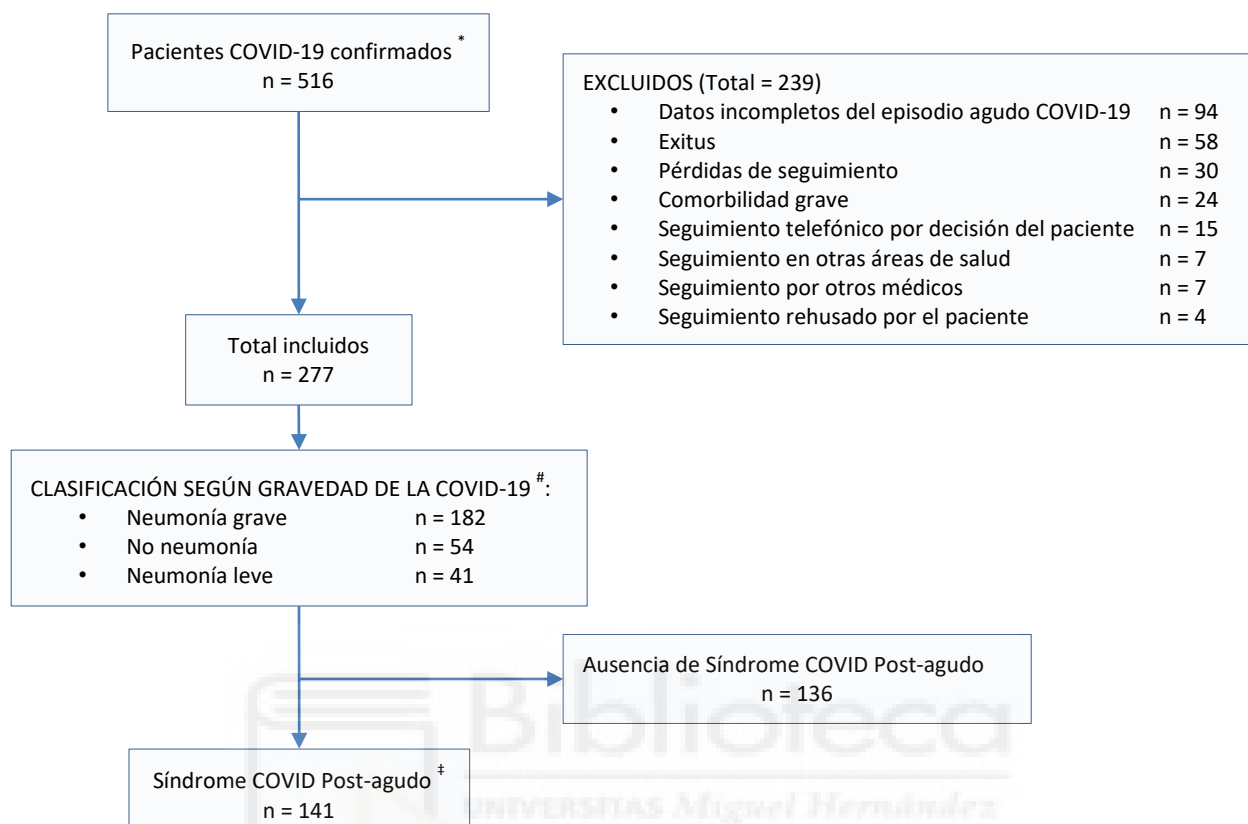
ARTÍCULO:

Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, *et al.* *Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study.* *J Infect.* 2021;82:378-383.

De los 422 pacientes evaluados en urgencias, 58 (13,7%) fallecieron (8 tras el alta: 2 por progresión de neoplasia, 3 por infección bacteriana no relacionada con COVID-19, una parada cardíaca por intubación difícil y 2 por causa desconocida). Treinta y ocho fueron excluidos del estudio: 24 por comorbilidad grave, 7 por seguimiento en otras áreas de salud, y 7 por seguimiento por otros médicos. Cuatro rechazaron participar, 15 no asistieron a la consulta de seguimiento, aunque se realizó el control por vía telefónica, y en 30 pacientes (7,1%) se perdió el seguimiento. En total, 277 (76%) fueron incluidos en el estudio, de ellos 269 (97,1%) con PCR positiva para SARS-CoV-2 en el momento de la valoración inicial, y los 8 restantes presentaron un cuadro clínico compatible (alta sospecha clínica), confirmado posteriormente mediante anticuerpos anti-SARS-CoV-2 obtenidos una mediana de 76 días (72-83) tras el debut de los síntomas (figura 17).

Los 277 pacientes mostraron una mediana de edad de 62,0 años (53,0-72,0), un 52,7% eran hombres, y un 30,3% tenían un índice Charlson ≥ 3 . De ellos, 54 (19,5%) no mostraron neumonía, 41 (14,8%) tuvieron neumonía leve y 182 pacientes (65,7%) neumonía grave, que requirieron hospitalización. Los pacientes fueron evaluados con una mediana de 77 días (72-85) tras el inicio de los síntomas, y 136 (49,1%) habían recuperado la situación clínica previa a la infección.

Figura 17. Diagrama de flujo de los pacientes con síndrome COVID post-agudo atendidos durante el episodio agudo en Urgencias del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante durante la primera ola de la pandemia.



* Caso confirmado: RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva o alta sospecha clínica a pesar de repetidas RT-PCR negativas.

Gravedad de la COVID-19: 1. Neumonía grave: pacientes con neumonía que requieren hospitalización; 2. Neumonía leve: neumonía que no requiere hospitalización; 3. Ausencia de neumonía: casos COVID-19 en ausencia de infiltrados pulmonares sugestivos de neumonía.

‡ Síndrome COVID Post-agudo se define como la presencia de al menos 1 de los siguientes: 1. Al menos un síntoma relevante, 2. Alteraciones en la espirometría, o 3. Alteraciones radiológicas significativas.

Síndrome COVID post-agudo (SCP)

El SCP se observó en 141 pacientes, 50,9% (IC 95% 45,0–56,7). La incidencia acumulada fue de 58,2% (IC 95% 51,0-65,2%) en pacientes con neumonía grave, 36,6% (IC 95% 23,5-51,8%) en neumonía leve y 37,0% (IC 95% 25,4-50,3) sin neumonía, $p = 0,003$.

Los síntomas más frecuentes fueron la disnea y el cansancio. La anosmia y disgeusia estuvieron asociados a pacientes más jóvenes, 24,9% en < 65 años frente a 13,5% en ≥ 65 años, $p = 0,03$. Las alteraciones de laboratorio más relevantes fueron la linfopenia y los niveles elevados de dímero D. Las alteraciones neurológicas (cefalea,

pérdida de memoria / deterioro cognitivo o ambos) estaban presentes en 33 pacientes (11,9%). (Tabla 10)

A las 16-18 semanas tras el inicio de la infección, los síntomas neurológicos y respiratorios habían mejorado, con persistencia de los síntomas que requirieron seguimiento posterior por neumología en 37 pacientes (13,3%) y por neurología en 21 (7,5%).

Tabla 10. Características generales de la población de estudio y tras la evaluación médica post-COVID, en el seguimiento.

Características de los pacientes		
Demográficas		
Edad (mediana), años	56,0 (42,0-67,5)	
Hombres, %	52,7 (146/277)	
Comorbilidades		
Índice de comorbilidad de Charlson	2,0 (0,0-3,0)	
Índice de Charlson ≥ 3 , %	30,3 (84/277)	
Hipertensión arterial, %	36,5 (101/277)	
Diabetes, %	11,6 (32/277)	
Obesidad, %	30,6 (83/271)	
Enfermedad cardiovascular, %	6,9 (18/261)	
Enfermedad respiratoria crónica, %	18,1 (50/277)	
Inmunosupresión, %	4,7 (13/277)	
Datos del ingreso		
Ingreso en UCI, %	8,7 (24/277)	
Estancia hospitalaria, mediana	8,5 (6,0-12,0)	
Estancia en UCI, mediana	9,0 (4-5-13,7)	
Evaluación médica posterior a la COVID-19		
	Evaluación global (10-14 semanas)	Evaluación especializada (16-18 semanas)
“Síndrome Post-COVID”	50,9 (141/277)	
Neumonía grave	58,2 (106/182)	
Neumonía leve	36,6 (15 / 41)	
No neumonía	37,0 (20 /54)	
Características clínicas generales		
Astenia, %	34,8 (96/277)	
Anosmia-disgeusia, %	21,4 (59/277)	
Mialgias-artralgias, %	19,6 (54/277)	
Características neumológicas		
Disnea, %	34,4 (95/277)	Neumólogo*
Persistencia		11,1 (31/277)
Tos, %	21,3 (59/277)	
Persistencia		2,1 (6/277)
Características neurológicas		
Cefalea, %	17,8 (49/277)	Neurólogo*
Moderada-grave*, %	53 (26/49)	
Persistencia, %		2,9 (8/277) ¹
De novo, %		2,5 (7/277)
TC o RM patológica, %		0,3 (1/277)
Pérdida de memoria, %	15,2 (42/277)	
Relevancia clínica*, %	57,1(24/42)	
Persistente, %		5,0 (14/277) ²
De novo, %		3,6 (10/277)
TC o RM patológica, %		1,4 (4/277)

<i>Test neurocognitivo patológico,</i>		1,8 (5/277) ³
Diarrea, %	10,5 (29/277)	
Alteraciones en la piel, %	8,3 (23/277)	
Pérdida de agudeza visual, %	5,4% (15/277)	
Fiebre, %	0,0 (0/277)	
Datos de laboratorio⁴		
Linfocitos, <1500 per mm ³	19,9 (55/277)	
Proteína C reactiva > 0,5 mg/dL	11,6 (32/276)	
Dímero-D > 0,5 mg/mL	24,9 (68/273)	
Ferritina > 150 mg/L	40,6 (112/276)	
Lactato deshidrogenasa > 250 U/L	9,9 (27/274)	
Troponina T, > 14 ng/L	14,5 (40/275)	
CK > 170 U/L	13,0 (34/276)	
Pro-BNP,		
Edad <50 años, >450 pg/mL	1,9 (2/104)	
Edad 50-75 años, >900 pg/mL	2,7 (4/145)	
Edad >75 años, >1800 pg/mL	18,5 (5/27)	
Espirometría⁵		
Cohorte global		
Restricción	3,7 (10/269)	
Obstrucción	12,6 (34/269)	
Patrón mixto	1,9 (5/269)	
Ausencia de enfermedad respiratoria previa:		
Restricción, %	2,7 (6/227)	
Obstrucción, %	9,9 (22/227)	
Patrón mixto, %	1,4 (3/227)	
Características radiológicas⁶		
Puntuación en la radiografía de tórax ≥2,%	18,9 (51/269)	
Puntuación en la radiografía de tórax ≥5,%	4,0 (11/269)	
Calidad de vida		
EQ-VAS (<i>EuroQol visual analog scale</i>)		
Previo a la COVID-19, mediana	90 (80-100)	
Posterior a la COVID-19, mediana	83 (70-90)	

¹Asociado con síntomas de ansiedad y depresión 90% (13/14)

² Asociado con síntomas de ansiedad y depresión 71,4% (10/14)

³ Un paciente con deterioro cognitivo previo, dos con déficit grave de vitamina B12 y uno con lesiones desmielinizantes. Sólo un paciente con síntomas de ansiedad y depresión.

⁴ El rango de referencia del laboratorio es usado como punto de corte para la categorización de las variables; para pro-BNP, péptido pro natriurético de tipo B, se utilizó el punto de corte de alta probabilidad de fallo cardiaco categorizado por edad.

⁵ Espirometría estándar (*MasterScreen PFT-Pro; Jaeger, Germany*) según las recomendaciones ATS/ERS. Se obtuvieron la capacidad vital forzada (FVC) y volumen espirado en el primer segundo (FEV1). Se consideró obstrucción FEV1/FVC <0,7 y restricción FVC <0,8 y FEV1/FVC ≥ 0,7.

⁶La radiografía de tórax en el momento del diagnóstico y en la primera visita de seguimiento fue evaluada por un radiólogo con 25 años de experiencia en radiología torácica, sin conocimiento de la situación clínica. La afectación pulmonar fue clasificada como reticular, afectación predominante en vidrio deslustrado, o una combinación de ambas, y la extensión de las alteraciones fueron graduadas de acuerdo con una adaptación del sistema de puntuación previamente descrito con un rango entre 0 y 10.

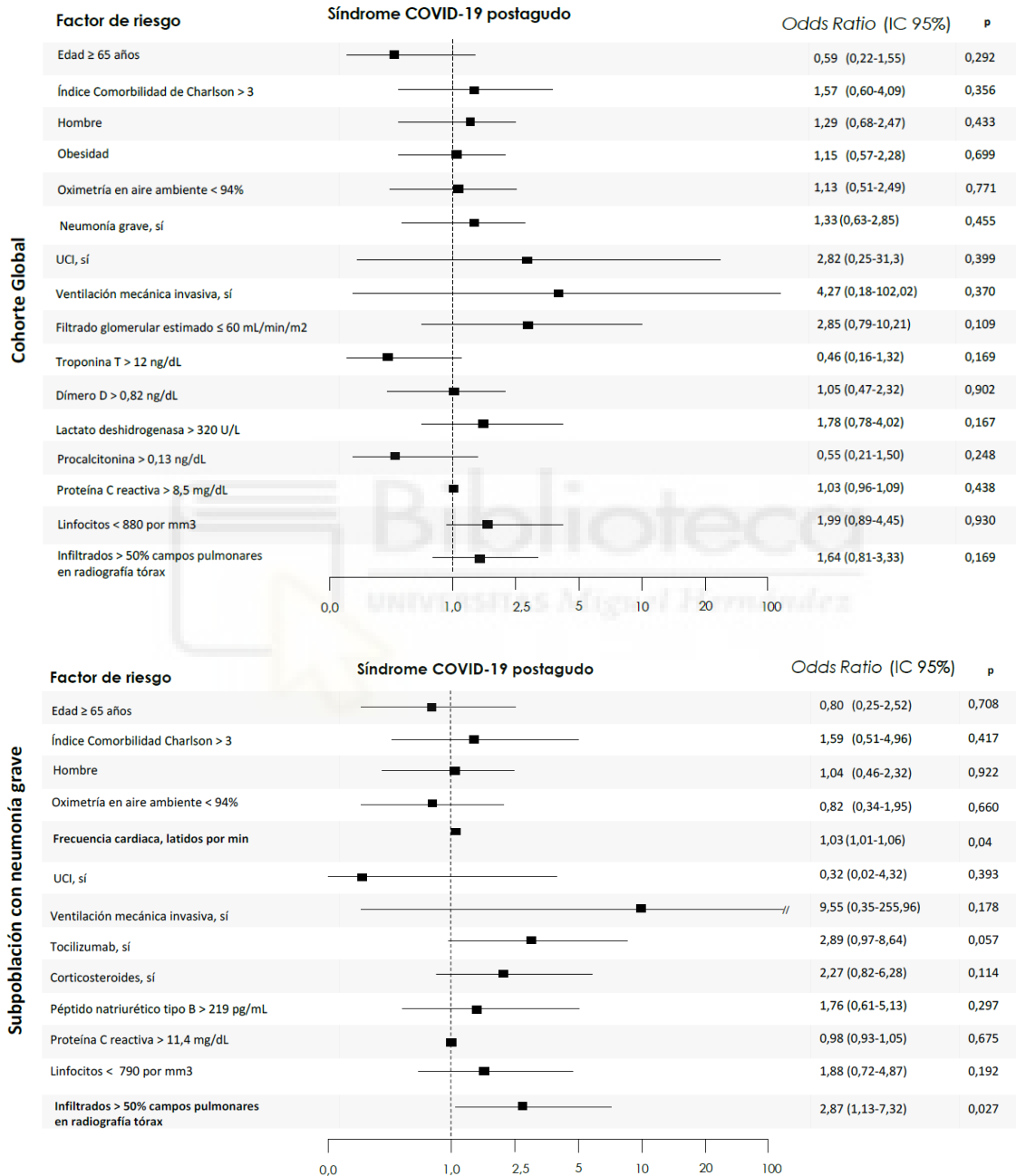
* Los criterios de referencia para remitir al neumólogo fueron la presencia de tos, disnea, alteraciones radiológicas o espirométricas; para remitir al neurólogo fueron referir alteraciones en la memoria, autopercepción de daño cognitivo de reciente aparición o exacerbación de un trastorno previo, o déficit neurológico nuevo en la anamnesis o en la exploración.

Factores asociados a SCP

Tras el análisis multivariante, en la población global ninguna variable explicativa se mostró como factor independiente de SCP (figura 18). En el subgrupo con neumonía

grave, los infiltrados pulmonares extensos (>50% de los campos pulmonares), OR 2,87 (IC 95% 1,13–7,32, $p = 0,027$), y mayor frecuencia cardiaca, OR 1,03 (IC 95% 1,01–1,06, $p = 0,04$), sí mostraron significación como predictores independientes de SCP.

Figura 18. Factores asociados a síndrome COVID-19 post-agudo.



Las variables se incluyeron como covariables si mostraban asociaciones significativas en modelos simples. Algunas covariables podrían excluirse en caso de que estuvieran altamente correlacionadas, > 20 % de los valores perdidos o el número de eventos fuera demasiado pequeño para calcular las odds ratio. Los intervalos de confianza (IC) del 95 % de las odds ratio se han ajustado para el análisis multivariante. En negrita, predictores independientes asociados con los resultados. Para el análisis de regresión logística, las variables se categorizaron con respecto a sus percentiles 75 dentro de cada subpoblación, para mostrar el impacto de los valores extremos severos en los resultados, excepto aquellos en los que la gravedad se

define por los niveles más bajos, como los recuentos de linfocitos, donde se utilizó el percentil 25. Para las siguientes variables, se utilizaron categorizaciones estándar: edad ≥ 65 años, oximetría con aire ambiente $< 94\%$.

Función respiratoria y pruebas de imagen

Se realizaron espirometría forzada y estudio de imagen en 269 pacientes (97,1%). Se observaron alteraciones en la espirometría en 25 de 269 pacientes (9,3%). Se descartaron 14 con historia previa de enfermedad pulmonar. El patrón predominante fue obstructivo (22 de 25), siendo leve en el 63,6% de los casos. Se observaron alteraciones radiológicas en 51 pacientes (18,9%, IC 95% 14,7–24,1), aunque el 52,9% no presentaban síntomas respiratorios. Por el contrario, los pacientes con tos y disnea presentaban alteraciones radiológicas en el 20,7% de los casos o alteraciones en la función pulmonar en el 14,3%.

Factores asociados con alteraciones funcionales respiratorias y radiológicas

En el conjunto de todos los pacientes incluidos, los predictores asociados con las alteraciones en la espirometría fueron el filtrado glomerular estimado ≤ 60 mL/min/m², OR 37,17 (IC 95% 3,38–408,81), $p = 0,003$, y el género masculino, OR 8,87 (IC 95% 1,91–41,26), $p = 0,005$. Por el contrario, el índice de Charlson ≥ 3 se asoció a una menor incidencia. En relación a los pacientes con neumonía grave, el filtrado glomerular estimado ≤ 60 mL/min/m² también se asoció con un mayor riesgo de alteraciones espirométricas, OR 28,14 (IC 95% 2,13–371,3), $p = 0,011$, mientras que el género masculino, OR 4,95 (IC 95% 0,97–25,27), $p = 0,055$, y el índice de Charlson ≥ 3 , OR 0,05 (IC 95% 0,002–1,08), $p = 0,056$ se aproximaron a la significación.

En el análisis multivariado, la puntuación radiológica durante el episodio agudo fue el único predictor asociado con la persistencia de las alteraciones radiológicas, tanto en la población global, OR 1,66 (IC 95% 1,30–2,11) como en los pacientes con neumonía grave, OR 1,68 (IC 95% 1,28–2,196), ambas con una $p < 0,001$.

Calidad de vida

El descenso medio de 7 puntos en el *EuroQol VAS* muestra un empeoramiento de la

percepción de salud tras la infección por COVID-19. Los pacientes con SCP, en comparación con aquellos sin secuelas, mostraron un impacto más frecuente en su calidad de vida después de la infección, 66,9% frente a 43,2%, respectivamente, $p = 0,0001$.







VI. DISCUSIÓN

Este trabajo de investigación centra su atención en el análisis de una cohorte de pacientes con COVID-19 en un hospital de tercer nivel en Alicante (sureste de España), durante la primera ola de la pandemia. En ese momento, la infección por SARS-CoV-2 es una enfermedad todavía desconocida, y de la que existe escasa evidencia científica de calidad. Este estudio aborda los aspectos de mayor interés clínico en la evolución de la COVID-19, desde el debut de la enfermedad hasta la resolución de la fase aguda, y el seguimiento posterior a medio plazo. La investigación está dividida en dos partes diferenciadas: en la primera se analizan las características clínicas, las complicaciones, la experiencia con tocilizumab (un tratamiento de primera elección reservado para las formas más graves de la enfermedad) y la mortalidad; y en la segunda, se evalúan los síntomas persistentes en los supervivientes.

La cohorte global está compuesta por 516 pacientes diagnosticados de COVID-19, atendidos en el Servicio de Urgencias del HGUA desde finales de febrero hasta primeros de mayo de 2020. De ellos, 306 fueron hospitalizados con COVID-19 grave, los cuales constituyen el objeto de análisis de la parte retrospectiva del estudio, mientras que en la parte prospectiva se analizan las secuelas clínicas de la cohorte global.

PARTE RETROSPECTIVA

Objetivo número 1

Analizar el impacto de un enfoque categorizado según el manejo terapéutico en la mortalidad e ingreso en UCI, y los factores de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

- Mortalidad de la cohorte hospitalizada

Durante la primera ola, se han reportado cifras de mortalidad muy dispares, entre el 1,4 y el 28,3%. Para el análisis de la mortalidad, es preciso tener en cuenta algunos aspectos que pueden afectar al resultado final, como la población de estudio,

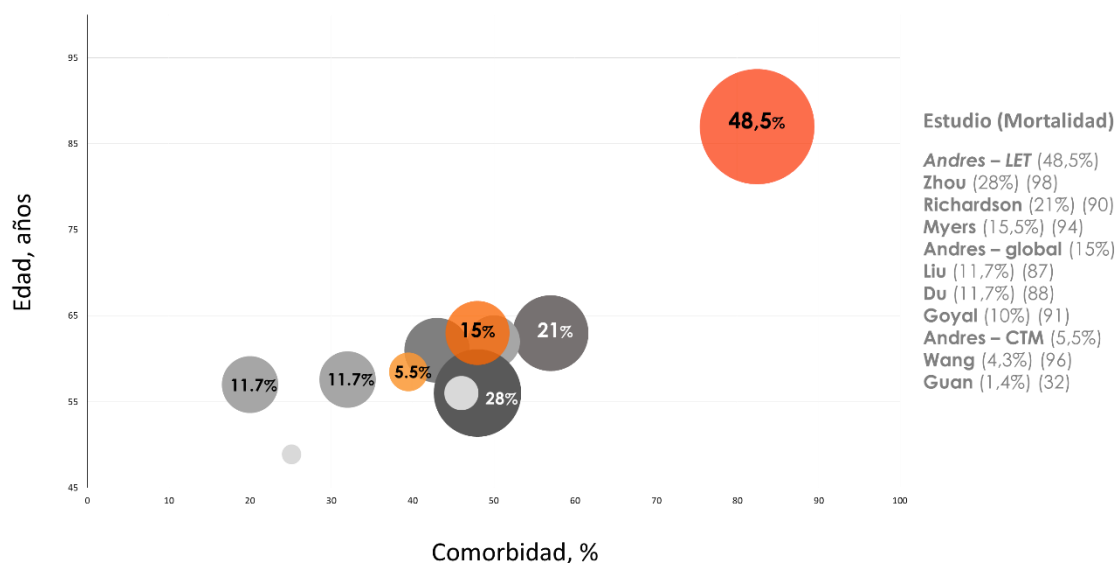
las características basales de los pacientes, la gravedad de la enfermedad, la disponibilidad de los recursos en situación de emergencia, el tiempo de seguimiento o la integridad de los datos registrados.

En nuestra cohorte, la mortalidad global fue del 15,0%, relativamente similar a otras series de pacientes hospitalizados, como en China ^{13,85-88} con una mortalidad de entre el 1 y el 28%, en EEUU del 10-21% ^{89,90} o Madrid, del 21% ⁹¹; y por encima de otras de base poblacional que incluyen pacientes asintomáticos o poco sintomáticos, como en China ⁹² y California ⁹³, con el 2%, o en Italia con el 7% de fallecidos ⁹⁴.

Uno de los aspectos diferenciales de este estudio y que lo distingue de lo publicado en la literatura, es el análisis de la cohorte mediante la categorización en dos grupos claramente diferenciados por su esperanza de vida previa a la infección y por su comorbilidad asociada: los pacientes con CTM y aquellos con LET. Este análisis estratificado nos permite conocer mejor los factores asociados a una mayor gravedad y mortalidad en cada una de las subpoblaciones, con un planteamiento terapéutico claramente diferenciado. Así, mientras que la mortalidad global fue del 15,0%, la mortalidad en CTM y LET fue del 5,5% y 48,5%, respectivamente.

La edad, la comorbilidad y la gravedad de la enfermedad también influyen en la mortalidad registrada. En la figura 19, se muestra la mortalidad ajustada por edad y comorbilidad de la cohorte global y de sus dos categorías, CTM y LET, y se compara con la publicada en otras series de pacientes hospitalizados. Incluso los pacientes categorizados como CTM presentaban una edad y una comorbilidad realmente elevadas (el 27,7% tenían más de 65 años y el 40% un índice de Charlson ≥ 3) y con una elevada proporción de pacientes que requirieron ingreso en UCI, hasta el 20% de ellos. Teniendo en cuenta este escenario, consideramos que la mortalidad en esta subpoblación del 5,5%, ciertamente no es elevada. Como se podía esperar, en el grupo de pacientes con LET, con una mediana de edad de 87 años, y una supervivencia estimada del 0% a los 10 años, la mortalidad fue considerablemente superior, del 48,5%.

Figura 19. Distribución de la mortalidad ajustada por edad y comorbilidad de las series reportadas de más de 100 pacientes hospitalizados y la cohorte de Alicante, estratificada según el enfoque terapéutico.



El tamaño de los círculos indica la magnitud de la mortalidad en cada serie. LET: limitación esfuerzo terapéutico; CTM: cuidados terapéuticos máximos. Fuente: Andres M. *et al.* *PLoS ONE*;20216:e0248869.

La mortalidad también puede estar condicionada por la organización del personal sanitario y la disponibilidad de algunos recursos esenciales, como equipos de ventilación mecánica o fármacos con disponibilidad limitada, que en situaciones de alta presión asistencial pueden influir en los resultados. En esta cohorte, los pacientes hospitalizados fueron atendidos por un equipo médico multidisciplinar, de acuerdo con un protocolo común y actualizado, y coordinados por facultativos expertos en enfermedades infecciosas y respiratorias, lo que permitió una mayor optimización de los recursos disponibles y un manejo más homogéneo.

Por último, también influye el momento del seguimiento en el que se calcula la mortalidad. En nuestro estudio, el seguimiento fue superior a los 40 días (83 días en los pacientes tratados con tocilizumab), y sólo el 5% permanecían hospitalizados en el momento del análisis, 2,6% en UCI (en el estudio con tocilizumab sólo 2 pacientes hospitalizados, 1 en UCI). Esto contrasta con los resultados publicados en algunas series de China, donde entre el 50-60% de los pacientes seguían hospitalizados^{85,95}, y entre el 58-72% de los pacientes estaban intubados^{89,96} al finalizar el estudio, lo cual sin duda tiene una gran influencia en la interpretación de los resultados.

- *Análisis de los factores predictores de mortalidad y necesidad de VMI en la cohorte hospitalizada*

La COVID-19 puede evolucionar en pocos días hacia un fallo respiratorio agudo, con necesidad de VMI y provocar un desenlace fatal en una proporción significativa de pacientes. Por lo tanto, resulta importante determinar aquellos factores predictores que puedan estar asociados a un peor desenlace. En los pacientes con CTM, la mortalidad se asoció a un menor recuento de linfocitos, a hipotensión arterial, y a elevación de la troponina T, mientras que la VMI se asoció a linfopenia, a una mayor edad y a la elevación del pro-BNP al ingreso. Los pacientes con LET mostraron un menor tiempo de síntomas hasta el ingreso, menos fiebre, más confusión, un perfil de laboratorio con aumento de marcadores inflamatorios y protrombóticos, e infiltrados pulmonares más extensos, en comparación los pacientes con CTM.

En una serie retrospectiva de 171 pacientes publicada en China por Zhou et al.⁹⁷ con un 28% de fallecidos, la mortalidad se asoció con la edad, la puntuación de la escala SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*) y el dímero D elevado. En otro estudio prospectivo de 179 pacientes reportado por Du et al.⁹⁸, con un 12% de mortalidad, ésta se asoció con la edad, la enfermedad cardiovascular, la depleción de los linfocitos T CD8+ y las troponinas. En línea con lo que hay publicado, en nuestra serie, la linfopenia (<790/mm³) se confirmó como un factor independiente asociado a VMI y muerte, mientras que la hipotensión y la troponina se asociaron únicamente a mortalidad, y el pro-BNP a VMI.

En nuestros resultados, la linfopenia se asocia de forma independiente con una peor evolución, con mayor necesidad de VMI y con una mayor mortalidad. Aunque no se conocen bien los mecanismos fisiopatológicos, otras publicaciones confirman esta asociación⁹⁹. La depleción de linfocitos en las formas más graves de la enfermedad podría estar producida por invasión directa de SARS-CoV-2, por autoanticuerpos inducidos por el virus o por apoptosis tras la liberación de citoquinas (TNF α , IL-4)¹⁰⁰.

La COVID-19 grave se relaciona también con una mayor afectación cardiaca, como indica la asociación de la troponina y la hipotensión con la mortalidad y el pro-BNP con la VMI en este estudio y como reflejan también otros trabajos^{13,19,101,102}. Se

han propuesto varios mecanismos relacionados, como la invasión directa de SARS-CoV-2 en las células miocárdicas, la hipoxia asociada a la infección, la afectación pulmonar grave, la disfunción endotelial, la microangiopatía y como consecuencia de una liberación masiva de citoquinas ^{103,104}. La depleción de los receptores de ACE2 altera el equilibrio del eje renina-angiotensina-aldosterona y del eje ACE2/angiotensina 1-7, provocando una elevación de los niveles de angiotensina II, lo que promueve la vasoconstricción y la activación de las vías inflamatoria y fibrótica ¹⁰⁵.

Por lo tanto, de acuerdo con nuestros resultados, la linfopenia ($\leq 790/\text{mm}^3$) y el aumento de los niveles de troponina al ingreso deberían ser considerados como factores predictores de gravedad y podrían ser de utilidad a la hora de construir escalas de riesgo.

Objetivo número 2

Evaluar la validez externa de la escala de riesgo clínico 'COVID-GRAM' de predicción de enfermedad crítica, desarrollada en población asiática, en una cohorte de pacientes ingresados con COVID-19 en el HGUA.

Las herramientas de predicción de riesgo ayudan a identificar de forma precoz a los pacientes que pueden presentar una peor evolución ¹⁰⁶. La escala de riesgo COVID-GRAM fue diseñada para clasificar a los pacientes ingresados con COVID-19 en grupos de riesgo de acuerdo con diez parámetros clínicos accesibles, entre ellos la radiografía de tórax y algunos valores analíticos, a partir de datos obtenidos en una cohorte en China ¹⁰⁷ y que posteriormente fue validada por los mismos autores en otra población china de 729 pacientes, con un AUC 0,88. Desafortunadamente, nuestros resultados no han conseguido validarla completamente, debido a una sobreestimación del riesgo de enfermedad crítica en los pacientes con mayor puntuación en la escala y a una precisión que ha sido tan solo moderada, con un AUC 0,72. Estas diferencias probablemente se deban a discrepancias en la edad y la comorbilidad entre ambas poblaciones: mediana de edad de 48 años frente a 60 años, y pacientes con 3 o más comorbilidades en el 2% frente al 40% de nuestra cohorte. Estas diferencias también podrían ser secundarias a factores relacionados con la etnia. En definitiva, estos resultados ponen de manifiesto la precaución que es preciso tener a la hora de aplicar escalas pronósticas que no han

sido debidamente validadas en otras poblaciones.

Objetivo número 3

Describir la experiencia clínica con tocilizumab en pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 en el HGUA durante la primera ola de la pandemia, y determinar los predictores de mortalidad, ingreso en UCI e intubación orotraqueal en el seguimiento.

- Nuestra experiencia con tocilizumab

En una situación en la que emerge una nueva enfermedad infecciosa, no existen evidencias robustas para la indicación de tratamientos farmacológicos, con especial relevancia en las formas más graves de la COVID-19. En espera de obtener resultados de los primeros ensayos, consideramos útil analizar la experiencia con tocilizumab en nuestra cohorte, formada por pacientes de mediana edad, con elevada comorbilidad (42,9% con índice Charlson ≥ 3) y todos ellos con neumonía COVID-19 grave, un rápido deterioro respiratorio y un aumento de los indicadores inflamatorios. Conviene destacar que fueron atendidos por un equipo COVID experto, coordinado y multidisciplinar y que el seguimiento se hizo hasta los 83 días, con tan solo dos pacientes que permanecían ingresados, uno de ellos en UCI, en el momento del análisis. La mortalidad de los pacientes con COVID-19 grave tratados con tocilizumab fue del 12,9% (23,8% en UCI), y casi la mitad requirieron VMI. En otras series, como en EEUU y China ^{89,13}, la mortalidad fue del 21,0 y 28,2% respectivamente, mientras que en publicaciones en pacientes asiáticos más jóvenes la mortalidad estuvo en torno al 11% ^{88,86}. A pesar de las diferencias entre poblaciones, consideramos que la mortalidad en nuestra serie de pacientes con neumonía COVID-19 grave es menor de la esperada.

La indicación de tratamiento con tocilizumab en la COVID-19 durante la primera ola de la pandemia fue objeto de debate debido a la escasa evidencia científica. Algunos autores han publicado su experiencia con tocilizumab, aunque con diferencias en la población de estudio, en la indicación y en el seguimiento. En una serie italiana ¹⁰⁸, con 100 pacientes tratados con tocilizumab, 43 de ellos en UCI, a los 10 días de seguimiento, 69 experimentaron una rápida mejoría, 8 se estabilizaron y 20 fallecieron. Y en otras con menor número de pacientes, 21, 15 y 25 pacientes ¹⁰⁹⁻¹¹¹, y con diferente gravedad, la

mortalidad fue del 0%, 15,7% y 12,0% respectivamente.

El tratamiento con tocilizumab puede complicarse con infecciones bacterianas o fúngicas ^{88,112-114}. En nuestra serie, sin embargo, no se observó un aumento del número respecto de las infecciones habituales, y no se observaron infecciones oportunistas ni fúngicas. La incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva (NAV) es de 14,6 por 1000 días de intubación, similar a la registrada previamente en la misma UCI local en 2018 (16,7; IC95% 13,1-20,0).

- *Predictores de gravedad en pacientes tratados con tocilizumab*

Tocilizumab está indicado en neumonía COVID-19 grave con presencia de daño alveolar difuso inducido por la liberación masiva de citoquinas. Algunos predictores de gravedad, como la linfopenia y la elevación de troponinas, ya se han discutido previamente. La edad, la obesidad y la elevada comorbilidad también se han asociado a una peor evolución. Aunque no disponemos de marcadores fuertemente establecidos para identificar al paciente que se puede beneficiar del tratamiento con tocilizumab ¹¹⁵, en nuestra cohorte, estos pacientes presentaban con más frecuencia fiebre, disnea, hipoxemia, marcadores proinflamatorios, linfopenia e infiltrados pulmonares extensos. Por el contrario, no diferían en edad, obesidad ni en comorbilidad respecto a los pacientes no tratados con tocilizumab.

Los resultados favorables obtenidos en nuestra cohorte podrían estar parcialmente justificados por un inicio de tratamiento precoz con tocilizumab, al inicio del deterioro respiratorio, con una mediana de 2 días tras el ingreso, similar al resultado obtenido en otras series ¹¹⁶. Además, nuestros datos sugieren que el uso de tocilizumab en el momento de la intubación y VMI también está asociado con una mejor evolución.

Los análisis multivariados realizados en nuestra cohorte tratada con tocilizumab no encuentran asociación entre mortalidad o ingreso en UCI con los datos de presentación clínica, la extensión de los infiltrados pulmonares o los marcadores inflamatorios. Tampoco se encuentra asociación con variables clínicas, simples o compuestas, creadas para evaluar la respuesta precoz a tocilizumab (dentro de las primeras 72 horas tras su inicio), tales como la respuesta respiratoria, inflamatoria, o la respuesta subjetiva del médico o del propio paciente. Únicamente se encontró una

asociación entre una mejor evolución con la respuesta precoz mediante la escala BCRSS (*Brescia COVID respiratory severity score*)¹¹⁷, que evalúa de forma objetiva la gravedad respiratoria del paciente, desde las formas más leves, donde únicamente precisa oxígeno suplementario, hasta las más graves, en las que se requiere el uso de VMI o incluso ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*). El único predictor de mortalidad en nuestros análisis fue la comorbilidad, independientemente de la edad o el género del paciente.

Se ha sugerido el papel de las citoquinas como marcadores pronósticos¹¹⁸, sin embargo, en esta cohorte y en otros trabajos, no se ha encontrado asociación de la IL-6 con la mortalidad^{47,18,119}. Probablemente, estos marcadores inflamatorios son útiles en identificar a los pacientes con una fuerte respuesta inflamatoria, sin embargo, más allá de esto no ayudan a predecir qué pacientes van a responder favorablemente al tratamiento con tocilizumab. Tal vez, la ausencia de mejoría en la evolución clínica o en la supervivencia esté relacionada con la persistencia de la inflamación en los órganos diana, a pesar de la buena respuesta en los niveles de los marcadores séricos de inflamación. Este podría ser un motivo para poner en duda la indicación de tocilizumab basado únicamente en los niveles de los parámetros inflamatorios en sangre¹¹⁸.

La respuesta al tratamiento con tocilizumab, evaluada a través de la escasa BCRSS, la mejoría en los niveles de dímero-D y según el criterio del médico asistente, en nuestro estudio, se asoció a una mejoría significativa en la estancia media, algo que resulta relevante y que no ha sido descrito previamente.

Basado en nuestros resultados, el tratamiento con tocilizumab en neumonía COVID-19 grave debe iniciarse lo más precozmente posible, tras los primeros datos que sugieran un empeoramiento brusco de los síntomas, de la necesidad de un mayor soporte respiratorio o de una evidente elevación de los marcadores inflamatorios. Asimismo, se recomienda el uso de herramientas objetivas de evaluación de la gravedad respiratoria del paciente, con valor pronóstico en la mortalidad, para decidir el momento en el que considerar iniciar el tratamiento con tocilizumab.

PARTE PROSPECTIVA

Objetivo número 4

Analizar los síntomas persistentes a medio plazo en pacientes recuperados de COVID-19 a través de una evaluación clínica integral y estructurada y evaluar los predictores del síndrome de COVID-19 post-agudo (SCP) en la fase aguda de la infección.

El seguimiento de los pacientes recuperados de la fase aguda de la COVID-19 se realizó de una forma integral, estructurada y adaptada a la práctica clínica habitual en la primera visita, que se realizó entre las semanas 10 y 14, y que incluía una evaluación clínica general, radiografía de tórax, espirometría y analítica de sangre.

- Síndrome de COVID-19 post-agudo y predictores

En nuestra serie, la incidencia de síndrome de COVID-19 post-agudo (SCP) fue del 50,9% a los 10-14 semanas de la aparición de la COVID-19, donde los síntomas más frecuentes fueron astenia, disnea y alteraciones neurológicas como cefalea o pérdida de memoria, con una importante mejoría en las semanas 16-18 de seguimiento. También se observó que los pacientes con SCP presentaron un mayor deterioro de la calidad de vida. No se encontraron factores predictores independientes de SCP en la cohorte global, y tan solo se encontró asociación con la presencia de infiltrados pulmonares extensos y una mayor frecuencia cardiaca en el grupo de pacientes con neumonía grave.

En un estudio de seguimiento telefónico estructurado una mediana de 48 días tras el alta con 100 pacientes, 32 de los cuales habían ingresado en UCI ¹²⁰, los síntomas más frecuentes fueron astenia, dificultad respiratoria y trastornos psicológicos, junto con una menor puntuación en el cuestionario EuroQol-5D en alrededor de la mitad de los encuestados, con mayor frecuencia en los pacientes que fueron atendidos en UCI. En otro estudio de seguimiento telefónico, realizado sobre 292 pacientes con COVID-19 leve ¹²¹, el 94% presentaban al menos un síntoma residual, entre los más frecuentes, tos, astenia y disnea. Y en otra encuesta telefónica, realizada sobre 150 pacientes no críticos, 2 meses tras el inicio de los síntomas ¹²², dos tercios refirieron algún síntoma,

principalmente anosmia/ageusia, disnea y astenia. Un trabajo realizado sobre 143 pacientes con seguimiento presencial, el 5% de los cuales requirieron VMI, aproximadamente 2 meses tras el inicio de los síntomas ¹²³, el 32% presentaban al menos un síntoma, siendo los más frecuentes la astenia, la disnea, las artralgias y el dolor torácico. En un estudio realizado sobre 131 pacientes, más de la mitad con neumonía grave, y con un seguimiento de 4 semanas, el 9,1% presentaban algún síntoma al final del seguimiento.

En nuestra serie, las alteraciones radiológicas y funcionales respiratorias se presentaron en menos del 20 y el 10% de los pacientes, respectivamente, y en su mayoría fueron alteraciones leves, lo cual contrasta con lo observado en la literatura. En un seguimiento a 3 meses tras el alta realizado sobre 55 pacientes ¹²⁴, en el 64% persistían los síntomas respiratorios, en el 25% se observaba una disminución de la difusión pulmonar y en el 71% se observaban alteraciones radiológicas. En otro estudio realizado en 57 pacientes, 30 días tras el alta ¹²⁵, reportaron un 53% con alteraciones en la difusión y casi la mitad presentaron debilidad muscular respiratoria.

Algunos estudios han reportado que el SCP se asocia a una peor calidad de vida ^{126,56,127} aunque la evidencia sigue siendo aún escasa ¹²⁸. En nuestra cohorte, los pacientes con SCP mostraron mayor pérdida de calidad de vida comparado con los pacientes sin secuelas.





VII. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Este trabajo de investigación aporta una información valiosa para el conocimiento de la infección por SARS-CoV-2, una enfermedad emergente y casi desconocida con capacidad para provocar una pandemia mundial, con una proporción significativa de casos graves. Incluye datos clínicos de más de 500 pacientes, de ellos 306 hospitalizados, que fueron atendidos durante la primera ola de la pandemia en Hospital General Universitario Dr. Balmis de forma homogénea por un equipo médico multidisciplinar y coordinado, liderados por expertos en enfermedades infecciosas y respiratorias. Aporta la experiencia en el tratamiento con tocilizumab en un importante grupo de pacientes con COVID-19 grave durante un periodo de seguimiento prolongado, en un momento en el que todavía no existían estudios científicos de calidad. También analiza la validez en nuestra población europea y mediterránea de una de las primeras escalas desarrollada en población asiática para predecir la gravedad de la infección en pacientes ingresados con COVID-19. Y, por último, la parte prospectiva del estudio incluye los datos clínicos más relevantes de una evaluación integral y estructurada en el seguimiento a medio plazo en una muestra representativa de pacientes con COVID-19 de distintos niveles de gravedad, lo que constituye uno de los primeros estudios en los que se analizan las secuelas de estos pacientes.

Aunque este estudio presenta algunas limitaciones, se ha hecho un gran esfuerzo para reducir en la manera de lo posible su impacto. Los resultados de la primera parte de la tesis surgen de un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico, lo que podría ocasionar una limitación entre asociaciones al tratarse de un estudio retrospectivo, y los resultados podrían no ser aplicables en otras poblaciones ni en pacientes no hospitalizados. Los datos se obtuvieron de forma retrospectiva y por lo tanto no fueron recogidos de forma sistematizada y pudo haber valores perdidos. Sin embargo, para mitigar esta limitación, se realizó una búsqueda exhaustiva de la información en la historia clínica electrónica por personal experto en COVID-19. Este estudio destaca por presentar un seguimiento prolongado y sin pérdidas, lo que le proporciona mayor consistencia a los valores obtenidos en la mortalidad y las complicaciones a medio y largo plazo.

En la categorización de los pacientes no se emplearon criterios estandarizados sino que se realizó de forma retrospectiva obteniendo la información de la historia clínica electrónica. Aunque esto puede ser una limitación, consideramos que puede considerarse también una fortaleza puesto que es lo más cercano a la práctica clínica habitual.

Conviene señalar que algunos pacientes incluidos obtuvieron repetidas muestras de PCR negativas con un cuadro clínico compatible muy sugestivo de COVID-19. Dada la baja sensibilidad que había demostrado los kits de PCR disponibles en ese momento y la ausencia de un patrón oro en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, consideramos que es una decisión razonable. En cualquier caso, el número es escaso y probablemente no afecte significativamente a los resultados.

El limitado número de la cohorte no permitió hacer un análisis multivariante en los pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico. Y tampoco se pudo analizar el efecto de los distintos tratamientos farmacológicos debido a que hubiera sido necesaria una estratificación previa en grupos de gravedad.

El análisis del tratamiento con tocilizumab carecía de grupo control. El uso de tocilizumab fue autorizado por el Ministerio de Sanidad en pacientes con COVID-19 grave con elevados marcadores inflamatorios o un rápido deterioro respiratorio incluso en ausencia de estudios aleatorizados en situación de epidemia.

A pesar de la ausencia de una escala validada de respuesta a tocilizumab, se emplearon criterios objetivos alternativos, como la escala de gravedad respiratoria de Brescia, BCRSS, junto con una revisión exhaustiva de los datos y un periodo amplio de seguimiento. La escala BCRSS fue diseñada originalmente para monitorizar la evolución de la enfermedad y decidir el tratamiento de forma prospectiva. Aquí se ha utilizado de forma retrospectiva como método objetivo de respuesta a tocilizumab, y se ha comportado como un predictor de respuesta independiente de supervivencia en este subgrupo de pacientes.

Se ha empleado de forma arbitraria un plazo de 48-72 horas como respuesta a tocilizumab en ausencia de una referencia establecida en la literatura. Sin embargo, parece razonable utilizar este intervalo si tenemos en cuenta que, en COVID-19, el

desarrollo del síndrome de distrés respiratorio desde el inicio de la disnea se produce con una mediana de 2,5 días ¹²⁹. Además, 72 horas es el tiempo que se emplea habitualmente para evaluar la respuesta de un antibiótico en la neumonía adquirida en la comunidad ^{130,131}.

Por último, la parte prospectiva del estudio también tiene algunas limitaciones, siendo unicéntrico y con un tamaño relativamente pequeño de la muestra para detectar pequeñas diferencias, y en el que es posible que algunos trastornos previos a la COVID-19 no hayan sido recogidos. Algunas carencias también podrían ser consideradas una limitación como la falta de algún estudio de imagen cardiaca, o completar la función pulmonar mediante estudio de difusión pulmonar de monóxido de carbono y un mayor periodo de seguimiento. Sin embargo, el trabajo se centró en realizar una evaluación estructurada más próxima a la práctica habitual, con una utilización razonable de los recursos, lo que explica algunas de estas ausencias. Aun así, los pacientes con secuelas significativas fueron remitidos al especialista correspondiente para realizar estudios diagnósticos más avanzados.





VIII. CONCLUSIONES

1. La mortalidad global en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 fue del 15%, con importantes diferencias entre categorías, según el enfoque terapéutico, siendo casi nueve veces superior en los pacientes con limitación al esfuerzo terapéutico.
2. Los factores predictores independientes de mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19 con cuidados terapéuticos máximos son la linfopenia, la hipotensión arterial y los niveles elevados de troponina T en el momento del ingreso.
3. La escala de predicción de riesgo "COVID-GRAM" sobreestima la probabilidad de enfermedad crítica en pacientes que obtienen una mayor puntuación, en población española.
4. El uso de tocilizumab en pacientes con neumonía grave por COVID-19 es seguro, y se asocia a una baja mortalidad incluso en pacientes con ventilación mecánica invasiva.
5. En pacientes tratados con tocilizumab, los factores independientes asociados a mortalidad son la comorbilidad y la ausencia de respuesta temprana a tocilizumab (en las primeras 48 a 72 horas tras su infusión).
6. Los síntomas persistentes más frecuentes entre las semanas 10 y 14 tras la fase aguda de la COVID-19 son la astenia, la disnea, la cefalea y las alteraciones cognitivas, mientras que las secuelas radiológicas y espirométricas presentan escasa relevancia clínica.
7. El síndrome de COVID post-agudo presenta una elevada incidencia entre las semanas 10 a 14, y se asocia con la presencia de infiltrados pulmonares extensos y mayor frecuencia cardíaca al ingreso, en los pacientes con neumonía grave.



IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020; 15: 359–386.
2. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA* 2020; 323: 707.
3. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 523–534.
4. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell* 2021; 184: 4848–4856.
5. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 766–788.
6. Amor S, Fernández Blanco L, Baker D. Innate immunity during SARS-CoV-2: evasion strategies and activation trigger hypoxia and vascular damage. *Clin Exp Immunol* 2020; 202: 193–209.
7. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–637.
8. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020; 181: 281-292.e6.
9. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens* 2020; 9: 231.
10. Boechat JL, Chora I, Morais A, et al. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. *Pulmonology* 2021; 27: 423–437.
11. Siu K-L, Kok K-H, Ng M-HJ, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein inhibits type I interferon production by impeding the formation of TRAF3.TANK.TBK1/IKKepsilon complex. *J Biol Chem* 2009; 284: 16202–16209.
12. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75: 1564–1581.
13. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062.

14. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46: 846–848.
15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395: 497–506.
16. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130: 2620–2629.
17. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020; 26: 1636–1643.
18. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1152.
19. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
20. Thorley AJ, Grandolfo D, Lim E, et al. Innate immune responses to bacterial ligands in the peripheral human lung--role of alveolar epithelial TLR expression and signalling. *PLoS One* 2011; 6: e21827.
21. Chuquimia OD, Petursdottir DH, Periolo N, et al. Alveolar epithelial cells are critical in protection of the respiratory tract by secretion of factors able to modulate the activity of pulmonary macrophages and directly control bacterial growth. *Infect Immun* 2013; 81: 381–389.
22. Wang N, Zhan Y, Zhu L, et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe* 2020; 28: 455-464.e2.
23. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *The American Journal of Pathology* 2021; 191: 4–17.
24. Saguil A, Fargo MV. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2020; 101: 730–738.
25. Jafari-Oori M, Ghasemifard F, Ebadi A, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: A Scoping Review and Meta-analysis. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1321: 211–228.
26. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 377: 562–572.
27. Boechat JL, Chora I, Morais A, et al. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. *Pulmonology* 2021; 27: 423–437.

28. Duca A, Piva S, Focà E, et al. Calculated Decisions: Brescia-COVID Respiratory Severity Scale (BCRSS)/Algorithm. *Emerg Med Pract* 2020; 22: CD1–CD2.
29. Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity Reviews* 2020; 19: 102568.
30. dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020; 129: 110493.
31. Jiang X, Rayner S, Luo M-H. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol* 2020; 92: 476–478.
32. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720.
33. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 759–765.
34. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–1242.
35. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934.
36. Liu Z, Jin C, Wu CC, et al. Association between Initial Chest CT or Clinical Features and Clinical Course in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. *Korean J Radiol* 2020; 21: 736.
37. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71: 762–768.
38. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199–1207.
39. Bartoletti M, Azap O, Barac A, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28: 222–238.
40. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787–1799.

41. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BSJ* 2020; 14: 72–73.
42. Kamel AM, Monem MSA, Sharaf NA, et al. Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Med Virol* 2022; 32: e2258.
43. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757–767.
44. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3: e343.
45. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Sig Transduct Target Ther* 2020; 5: 57.
46. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693–704.
47. Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *Journal of Autoimmunity* 2020; 111: 102452.
48. Kaly L, Rosner I. Tocilizumab – A novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2012; 26: 157–165.
49. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 10970–10975.
50. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018; 281: 8–27.
51. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology* 2020; 2: e325–e331.
52. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *The Lancet Rheumatology* 2021; 3: e690–e697.
53. Chan-Yeung M, Xu R-H. SARS: epidemiology. *Respirology* 2003; 8 Suppl: S9-14.
54. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015; 386: 995–1007.

55. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1081.
56. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605.
57. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2020; 52: jrm00063.
58. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax* 2005; 60: 401–409.
59. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious Diseases* 2022; 22: e102–e107.
60. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)* 2021; 53: 737–754.
61. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2021; 76: 399–401.
62. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601–615.
63. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27: 626–631.
64. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax* 2021; 76: 402–404.
65. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med* 2021; 174: 576–578.
66. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–232.
67. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1281–1285.
68. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020; 17: 1463–1471.

69. Belvis R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache* 2020; 60: 1422–1426.
70. Fjaeldstad AW. Prolonged complaints of chemosensory loss after COVID-19. *Dan Med J* 2020; 67: A05200340.
71. Nordvig AS, Fong KT, Willey JZ, et al. Potential Neurologic Manifestations of COVID-19. *Neurol Clin Pract* 2021; 11: e135–e146.
72. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12: 69.
73. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 1017–1032.
74. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 1149–1160.
75. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *J Med Virol* 2021; 93: 1150–1153.
76. Moreno-Perez O, Merino E, Alfayate R, et al. Male pituitary–gonadal axis dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome—Prevalence and associated factors: A Mediterranean case series. *Clinical Endocrinology* 2022; 96: 353–362.
77. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310: 2191–2194.
78. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383.
79. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612.
80. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1081–1089.
81. Litmanovich DE, Chung M, Kirkbride RR, et al. Review of Chest Radiograph Findings of COVID-19 Pneumonia and Suggested Reporting Language. *J Thorac Imaging* 2020; 35: 354–360.
82. Pellegrino R. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal* 2005; 26: 948–968.

83. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324–1343.
84. Moreno-Pérez O, Andres M, Leon-Ramirez J-M, et al. Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study. *Journal of Autoimmunity* 2020; 114: 102523.
85. Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect* 2020; 80: 401–406.
86. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese Medical Journal* 2020; 133: 1025–1031.
87. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000524.
88. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020; 395: 507–513.
89. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052.
90. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372–2374.
91. Borobia A, Carcas A, Arnalich F, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *JCM* 2020; 9: 1733.
92. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–1242.
93. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, et al. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020; 323: 2195–2198.
94. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323: 1775–1776.
95. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–1069.

96. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020; 323: 1545–1546.
97. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062.
98. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000524.
99. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81: e6–e12.
100. He R, Lu Z, Zhang L, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *J Clin Virol* 2020; 127: 104361.
101. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 811–818.
102. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 802–810.
103. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, et al. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail* 2020; 26: 470–475.
104. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 259–260.
105. Guo J, Huang Z, Lin L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016219.
106. Esteban Ronda V, Ruiz Alcaraz S, Ruiz Torregrosa P, et al. Aplicación de escalas pronósticas de gravedad en la neumonía por SARS-CoV-2. *Medicina Clínica* 2021; 157: 99–105.
107. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1081.
108. Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure:

- A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity Reviews* 2020; 19: 102568.
109. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 10970–10975.
 110. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020; 92: 814–818.
 111. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020; 92: 2042–2049.
 112. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8: 475–481.
 113. Morena V, Milazzo L, Oreni L, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *European Journal of Internal Medicine* 2020; 76: 36–42.
 114. Prattes J, Valentin T, Hoenigl M, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - A case report. *Medical Mycology Case Reports* 2021; 31: 2–5.
 115. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity Reviews* 2020; 19: 102567.
 116. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *European Journal of Internal Medicine* 2020; 76: 31–35.
 117. Duca A, Piva S, Focà E, et al. Calculated Decisions: Brescia-COVID Respiratory Severity Scale (BCRSS)/Algorithm. *Emerg Med Pract* 2020; 22: CD1–CD2.
 118. Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *Journal of Autoimmunity* 2020; 111: 102452.
 119. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38: 529–532.
 120. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021; 93: 1013–1022.
 121. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate

Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993–998.

122. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 258–263.
123. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605.
124. Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine* 2020; 25: 100463.
125. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res* 2020; 21: 163.
126. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021; 93: 1013–1022.
127. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020; 81: e4–e6.
128. Malik P, Patel K, Pinto C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 2022; 94: 253–262.
129. Razonable RR, Pennington KM, Meehan AM, et al. A Collaborative Multidisciplinary Approach to the Management of Coronavirus Disease 2019 in the Hospital Setting. *Mayo Clinic Proceedings* 2020; 95: 1467–1481.
130. Uranga A, España PP, Bilbao A, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1257.
131. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to Clinical Stability in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Implications for Practice Guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452.



X. ANEXOS

ANEXO 1. Publicación número 1

Andrés M[‡], Leon-Ramirez JM[‡], Moreno-Perez O[‡], Sánchez-Payá J, Gayá I, Esteban V, Ribes I, Torrus-Tendero D, González-de-la-Aleja P, Llorens P, Boix V, Gil J, Merino E; COVID19-ALC research group. Fatality and risk features for prognosis in COVID-19 according to the care approach - a retrospective cohort study. PLoS One. 2021; 16: e0248869.

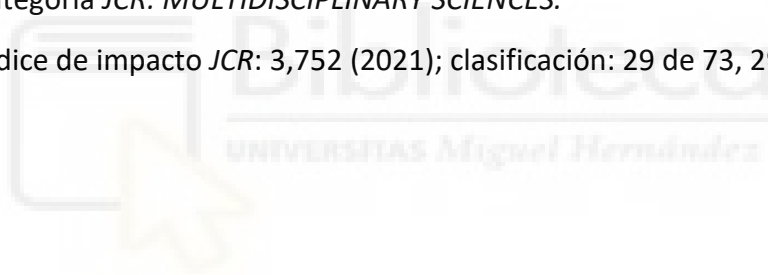
‡ Los autores comparten la primera autoría en este artículo.

Artículo Original

PLoS One. DOI: 10.1371/journal.pone.0248869

Categoría JCR: MULTIDISCIPLINARY SCIENCES.

Índice de impacto JCR: 3,752 (2021); clasificación: 29 de 73, 2º cuartil.

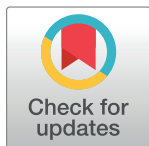


RESEARCH ARTICLE

Fatality and risk features for prognosis in COVID-19 according to the care approach – a retrospective cohort study

Mariano Andrés^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}, Jose-Manuel Leon-Ramirez^{3,4,5,6,7,8,9}, Oscar Moreno-Perez^{2,4,5,6,7,8,9}, José Sánchez-Payá⁵, Ignacio Gayá³, Violeta Esteban³, Isabel Ribes⁶, Diego Torrus-Tendero^{7,8}, Pilar González-de-la-Aleja⁶, Pere Llorens^{2,9}, Vicente Boix^{2,7}, Joan Gil³, Esperanza Merino^{7*}, on behalf of COVID19-ALC research group[†]

1 Department of Rheumatology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain, **2** Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, Elche, Spain, **3** Department of Pneumology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain, **4** Department of Endocrinology and Nutrition, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain, **5** Department of Preventive Medicine, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain, **6** Department of Internal Medicine, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain, **7** Unit of Infectious Diseases, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain, **8** Parasitology Area, Miguel Hernández University, Elche, Spain, **9** Department of Emergency, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain



OPEN ACCESS

Citation: Andrés M, Leon-Ramirez J-M, Moreno-Perez O, Sánchez-Payá J, Gayá I, Esteban V, et al. (2021) Fatality and risk features for prognosis in COVID-19 according to the care approach – a retrospective cohort study. PLoS ONE 16(3): e0248869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248869>

Editor: Francesco Di Gennaro, National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani-IRCCS, ITALY

Received: September 10, 2020

Accepted: March 5, 2021

Published: March 23, 2021

Copyright: © 2021 Andrés et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The dataset that supports the present manuscript is available online without restrictions for replication in the Mendeley Data repository: [10.17632/S43BRCVG2K.1](https://doi.org/10.17632/S43BRCVG2K.1).

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

☞ These authors contributed equally to this work.

‡ These authors share first authorship on this work.

† Membership of the COVID19-ALC Research Group is listed in the Acknowledgments.

* merino_luc@gmail.com

Abstract

Introduction

This study analyzed the impact of a categorized approach, based on patients' prognosis, on major outcomes and explanators in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia in an academic center in Spain.

Methods

Retrospective cohort study (March 3 to May 2, 2020). Patients were categorized according to the followed clinical management, as maximum care or limited therapeutic effort (LTE). Main outcomes were all-cause mortality and need for invasive mechanical ventilation (IMV). Baseline factors associated with outcomes were analyzed by multiple logistic regression, estimating odds ratios (OR; 95%CI).

Results

Thirty-hundred and six patients were hospitalized, median age 65.0 years, 57.8% males, 53.3% Charlson index ≥ 3 . The overall all-cause fatality rate was 15.0% (n = 46). Maximum care was provided in 238 (77.8%), IMV was used in 38 patients (16.0%), and 5.5% died. LTE was decided in 68 patients (22.2%), none received IMV and fatality was 48.5%.

Independent risk factors of mortality under maximum care were lymphocytes $<790/\text{mm}^3$, troponin T $>15\text{ng/L}$ and hypotension. Advanced age, lymphocytes $<790/\text{mm}^3$ and BNP $>240\text{pg/mL}$ independently associated with IMV requirement.

Conclusion

Overall fatality in the cohort was 15% but markedly varied regarding the decided approach (maximum care versus LTE), translating into nine-fold higher mortality and different risk factors.

Introduction

Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by SARS-CoV-2 virus, emerged in China, late in 2019 and has rapidly extended worldwide. Despite severity remains to be firmly set, grossly about 80% of infected people feel a mild or almost asymptomatic process, whereas 20% develop an inflammatory disease with major lung damage [1], and frequent involvement of other organs [2, 3]. Fatality may be high, but numbers dramatically vary from 1.4% to 28.3% [4, 5].

Ethnic and geographical variations are known to impact health outcomes and mortality [6]. Most case series coming from China [4, 5, 7–18], there is a paucity of data on European populations [19–21]. Independent risk factors of mortality, in Asians, are advanced age, cardiovascular disease, high SOFA score, high D-dimer and troponin I levels, and low $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ T lymphocyte counts [5, 11, 13]. Similar robust data from European populations are lacking. Furthermore, published data focus on COVID-19 inpatients outcomes as a whole, but how outcomes and risk factors can vary according to the approach based on patients' characteristics, remains unknown.

This study aims to analyze the impact of a categorized approach on major outcomes and mortality risk factors in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia in an academic Spanish center.

Material and methods

Patients and study design

This is a retrospective cohort study of patients with COVID-19 pneumonia hospitalized in an academic center of Spain. The study period was between March 3 and May 2, 2020, while the data analyses were finished at May 29, 2020. HGUA-ISABIAL ethics committee approved the study (exp. 200145); being retrospective, obtaining informed consent from participants was waived. The research was conducted according to the principles of the World Medical Association 2013 Declaration of Helsinki [22].

Potential candidates were identified either from discharge reports (provided by the Admission and Clinical Documentation unit) or from Microbiology and Preventive Medicine departments databases. COVID-19 diagnosis required being tested positive by reverse transcriptase–polymerase chain reaction (RT-PCR) for SARS-CoV-2, mainly in oropharyngeal aspirates; cases tested repeatedly negative for SARS-CoV-2, but high suspicion of COVID-19 by attending clinicians were also included. Criteria for hospital admission included advanced age, significant comorbidities, severe symptoms or poor clinical status, hypoxemia at room air

(oximetry $<94\%$, $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 <300\text{mmHg}$) and/or significant radiological pulmonary opacities (multilobar or bilateral opacities).

An agreed protocol of diagnosis and management was followed in clinical grounds to attend COVID-19 patients in the center. Patients were admitted to a multi-disciplinary especially created COVID-19 department. Involved specialties included respiratory medicine, infectious diseases, internal medicine, and volunteers from other fields. Daily meetings were undertaken to discuss complex cases and jointly decide therapeutic attitudes. Colleagues from intensive care also attended the meetings; management protocols were updated as needed.

Besides the general and respiratory support, pharmacological agents included hydroxychloroquine, alone or plus azithromycin and/or lopinavir-ritonavir, based on current knowledge and risk for QT prolongation. Intravenous tocilizumab (TCZ) was decided for severe cases at admission or in the case of rapid progression of respiratory failure, radiologic opacities or severe systemic inflammatory response during admission. Patients received an initial 600mg dose, with second or third doses (400mg) in the next 24h as needed; however, from March 30 on, the Spanish drug agency restricted TCZ to a single 600mg dose (400mg for body-weight $<75\text{kg}$). If unsuccessful, the protocol established methylprednisolone 250mg/day for three days and, if required, subsequent individualized treatment with anakinra or immunoglobulins.

Variables and data collection

Explanatory variables. Data on demographics, signs and symptoms, comorbidities and Charlson index, usual medications, imaging, laboratory and treatments were obtained from electronic medical records during admission and after discharge (all patients were followed by telephone for at least two weeks). Cases were considered nosocomial when symptoms developed <7 days after a previous hospitalization or ≥ 7 days after being admitted for other indication—this extended period aimed to cover the average incubation time of SARS-CoV-2 infection [23].

The study population was categorized into two groups of interest: *maximum care* (ICU and intubation as needed) and *limited therapeutic effort* -LTE- (no candidates to invasive ventilation [24–26]). The attending team agreed with the families the suitable approach for each individual, considering patients and disease characteristics (age, comorbidities, frailty, short pre-admission life expectancy, and extremely severe or advanced irreversible disease) and registered it in records. No predefined protocol for categorization was used. Antivirals, anti-inflammatories, and non-invasive ventilation were administered according to individual assessment.

Outcomes. a) All-cause mortality (either in-hospital or after discharge) and associated factors. Fatality rate was calculated as the number of deaths divided by the number of admitted cases of COVID-19 in the study period. COVID-19 related death was defined as progressive pneumonia leading to fatal respiratory failure, often complicated with vascular event (pulmonary embolism, myocardial infarction or stroke) [27]. b) The requirement of invasive mechanical ventilation (IMV) and associated factors.

Statistical analysis

Categorical and continuous variables are given as frequencies (percentages) and as median (interquartile range), respectively. For logistic regression, continuous were categorized on their 75-percentiles within each population, to show the impact of severe, extreme values in the outcomes—except for those in which severity is defined by lowest levels, such as lymphocyte counts, where 25-percentiles were used. For the following variables, standard categorizations were followed: age ≥ 65 years, Charlson comorbidity index ≥ 3 , estimated glomerular filtration

rate $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (by CKD-EPI formula), oximetry $<94\%$ and $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 <300\text{mmHg}$ [28], CURB65 score ≥ 3 [29], systolic and diastolic blood pressures <100 and 60mmHg , respectively, heart rate $>100\text{bpm}$ and respiratory rate $>24\text{rpm}$.

Analyses were performed separately for the maximum care and LTE groups. Cumulative incidences of outcomes for each explanatory variable were registered. Associations were evaluated by chi-2 test. Multiple logistic regression models were built to explore risk factors at presentation associated with further mortality and use of IMV; odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95%CI) were estimated. Variables were included as covariates if shown significant associations in univariate models ($P<0.050$). Some covariates could be excluded in case of been highly correlated, $>20\%$ of missing values or number of events was too small to calculate odds ratios. Accordingly, in the maximum care, multivariate models for fatality and need of IMV included 184 and 186 participants, respectively. IBM SPSS Statistics v25 (Armonk, NY) was used for analyses. $P<0.050$ defined statistical significance. The dataset created and analyzed is available in an online repository [30].

Results

In the study period, 516 confirmed cases of COVID-19 were evaluated in the emergency department; 210 (106 with mild pneumonia) were managed as outpatients and 306 hospitalized (Fig 1). Fig 2 shows the epidemic curve of hospitalized patients in the health department during the study period. At the time of analysis, 16 patients remained hospitalized (eight at ICU, seven under IMV). Seven readmissions occurred (2.3%), and no patient was lost to follow-up. Median (IQR) length of admission and follow-up were 9 (5–14) and 43 days (33–48), respectively.

The hospitalized population was mostly middle-aged with similar gender distribution, frequent comorbidities, raised inflammatory markers and lymphopenia, and one out of four with extensive lung radiological opacities [Table 1]. Caucasians were 91.8% of the cohort. SARS-CoV-2 was detected by RT-PCR in 289 patients (94.4%), in 17 (5.6%) COVID-19 diagnosis was clinical—eight of them later found positive for SARS-CoV-2 antibodies in the outpatient follow-up.

Out of 306, 238 patients (77.8%) received maximum care and 68 (22.2%) LTE [Table 1]. Subgroups differed grossly in background and characteristics at presentation, with faster clinical deterioration after symptoms onset in the LTE group and a significant elevation of markers of cardiac involvement. Interestingly, inflammatory markers levels were similar.

In the maximum care group, management included hydroxychloroquine in 225 (94.5%): 32 (15.6%) as monotherapy, 134 (56.3%) plus azithromycin, 21 (8.8%) plus lopinavir-ritonavir, and 38 (16.0%) the three drugs. TCZ and corticosteroids were used in 79 (33.2%) and 74 patients (31.1%), respectively. Non-invasive respiratory support was initiated in 42 cases (17.6%)—35 by high-flow nasal oxygen and seven by CPAP/BiPAP. Fifty-eight patients (85.3%) under LTE received hydroxychloroquine, combined with azithromycin in 34 (50.0%), three (4.4%) received triple therapy. TCZ was initiated in three patients (4.4%), and 18 (26.5%) received corticosteroids. Non-invasive respiratory support was supplied in nine cases (13.2%)—five by high-flow nasal oxygen and four by CPAP/BiPAP.

Outcome: Fatality

Overall fatality rate was 15.0% ($n = 46$) (Fig 1). In the maximum care group, 13 patients (5.5%) died, ten at ICU and three at general wards. Six were considered directly COVID-19 related (five due to respiratory failure, one stroke); others were six ventilation-associated pneumonia

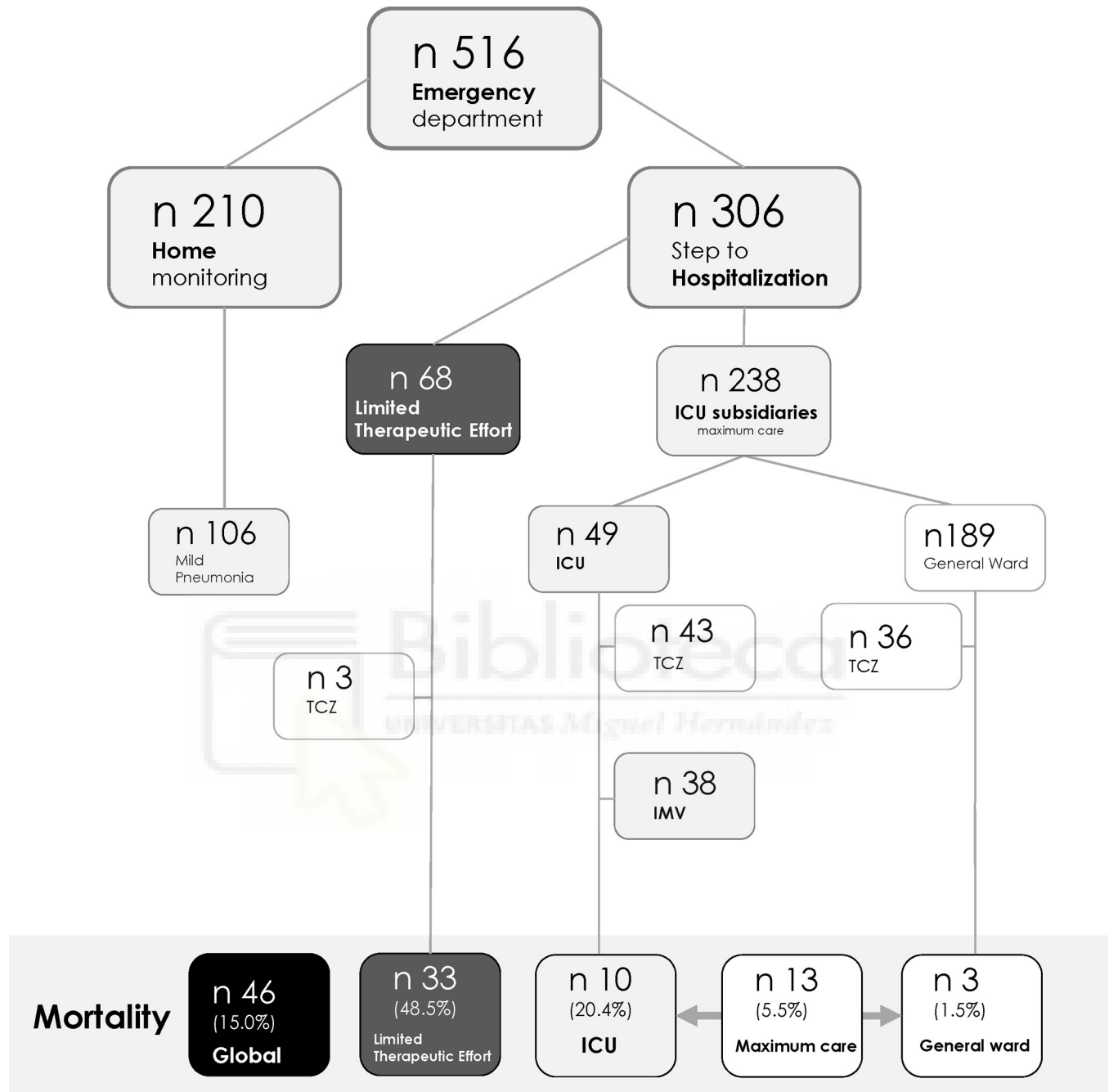


Fig 1. Flowchart of COVID-19 cases evaluated in the hospital. ICU: intensive care unit, TCZ: tocilizumab.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248869.g001>

and one difficult intubation-related cardiac arrest. Fatality rate in LTE was 48.5% (n = 33), 27 cases (81.8%) by COVID-19 and 6 (18.2%) due to concurrent infections.

Significant associations between fatality and several explanatory variables were identified in the maximum care subgroup through the univariate regression models [Table 2]. After adjustment (Fig 3), baseline independent risk factors of mortality were lymphocyte count <790/mm³ (OR 27.8; 95%CI 1.8–440.1), troponin T >15ng/L (OR 52.3; 95%CI 1.3–2192.4) and

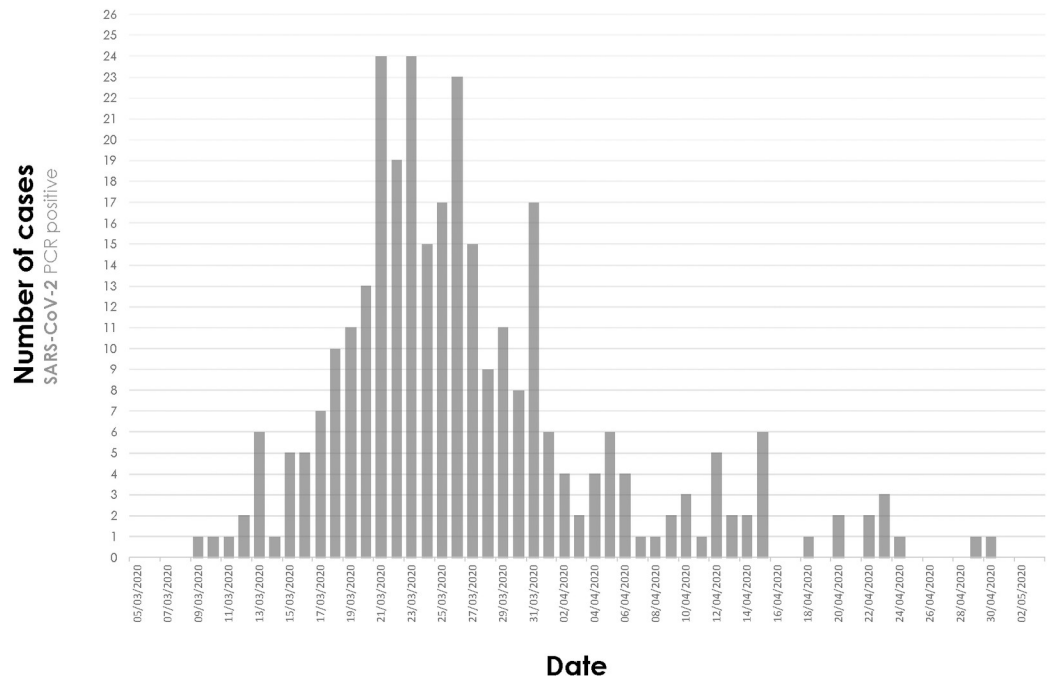


Fig 2. Epidemic curve of hospitalized patients in the health department during the study period (March 3 –May 2, 2020). Dates indicate the time of admission.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248869.g002>

systolic blood pressure <100mmHg (OR 59.4; 95%CI 2.0–1765.1). PaO₂:FiO₂ ratio <300mmHg and having extended pulmonary opacities showed a trend towards significance.

The association analyses for the LTE group can be found in **S1 Table**. Median Charlson index of those who died was 8.0, while was 6.0 in survivors. Significant differences in PaO₂:FiO₂ <300mmHg and several laboratory variables were also noted. Multivariate regression was not possible as the low number of patients precluded such an analysis, given the instability of the model.

Outcome: Invasive mechanical ventilation

Forty-nine patients (20.6%) under maximum care were admitted at ICU, median stay nine days (6–16); 38 (16.0%) required IMV, half in the first 48h since admission, lasting a median of 8.5 days (6.0–14.5). One patient required ECMO support. Seven patients developed ventilation-associated pneumonia (VAP), incidence 13.1 per 1.000 days of intubation.

Significant associations between the use of IMV and several explanatory variables were identified [**Table 3**]. After adjustment (**Fig 3**), advanced age (OR 7.0; 95CI 1.5–33.8), lymphocyte counts <790/mm³ (OR 5.3; 95%CI 1.6–18.3) and brain natriuretic peptides (BNP) >240pg/mL (OR 4.9; 95%CI 1.1–20.7) at presentation were independently associated with requiring IMV during the admission. Being male showed a trend toward significance.

Discussion

The present cohort is characterized by the homogeneous management and outcomes interpretation regarding patients' life expectancies and comorbidities by a multi-disciplinary team. Overall fatality rate was 15.0%, 5.5% for patients with maximum care (among whom 16% needed intubation) and 48.5% in those with LTE. These results suggest that published fatality rates, widely variable (1.4–28.3%), does not capture the different included populations. Median

Table 1. General characteristics of the study population and comparison according to the management approach.

	Total population [n = 306]	Maximum care [n = 238]	Limited therapeutic effort [n = 68]	p
Demographics				
Age (median), years	65.0 (51.0–77.0)	60.5 (46.0–71.0)	87.0 (79.0–90.0)	<0.001
Age (quartiles), %				
• Q1 (<51.0)	23.9	30.3	1.5	<0.001
• Q2 (51.0–64.9)	25.8	32.4	2.9	
• Q3 (65.0–76.9)	24.8	27.7	14.7	
• Q4 (≥77.0)	25.5	9.7	80.9	
Males, %	57.8	59.7	51.5	.228
Nosocomial, %	5.6	3.4	13.2	.004
Long-term care resident, %	7.2	0.4	30.9	<0.001
Health professional, %	9.2	11.8	0.0	.003
Comorbidities				
Hypertension, %	49.2	40.9	77.9	<0.001
Diabetes, %	22.0	18.1	35.3	.003
Body mass index, kg/m ²	27.4 (24.2–31.6)	27.5 (24.4–31.6)	26.7 (23.9–31.1)	.339
Obesity, %	34.3	34.7	32.7	.790
Cardiovascular disease, %	16.2	10.1	37.7	<0.001
Chronic respiratory disease, %	19.9	16.2	32.4	.003
Immunosuppression, %	6.9	8.4	1.5	.055
Charlson comorbidity index	3.0 (1.0–5.0)	2.0 (1.0–4.0)	7.0 (6.0–9.0)	<0.001
Charlson index ≥3, %	53.3	40.3	98.5	<0.001
10-years expected survival ^a	77.5 (21.0–95.9)	90.2 (53.4–95.9)	0.0 (0.0–2.3)	<0.001
Clinical Presentation				
Clinical duration, days ^b	6.0 (3.0–9.0)	7.0 (4.0–9.0)	3.0 (1.0–7.0)	<0.001
Fever, %	72.4	79.3	47.8	<0.001
Dry cough, %	61.1	66.1	43.3	.001
Wet cough, %	17.8	17.3	19.4	.691
Dyspnea, %	53.6	51.3	61.8	.126
Diarrhoea, %	25.1	29.1	10.8	.003
Confusion, %	12.7	6.8	33.3	<0.001
Fatigue, %	40.2	46.3	18.8	<0.001
Myalgias-arthralgias, %	26.4	32.9	3.1	<0.001
Anosmia-dysgeusia, %	12.4	14.5	4.8	.037
Initial Assessment				
Oximetry at room air (%)	95.0 (92.0–97.0)	95.0 (93.0–97.0)	93.0 (90.0–96.0)	.001
PaO ₂ :FiO ₂	329.0 (276.1–396.3)	338.0 (285.3–400.0)	302.5 (210.1–342.9)	.002
Respiratory rate, breaths/min	18.0 (16.0–24.0)	17.0 (16.0–23.8)	22.0 (16.0–28.3)	.005
Systolic BP, mmHg	130.0 (113.3–144.0)	130.0 (115.0–145.0)	126.5 (110.0–141.5)	.301
Diastolic BP, mmHg	77.0 (67.0–88.0)	80.0 (70.0–89.0)	67.0 (58.3–80.5)	<0.001
Heart rate, beats/min	94.5 (80.0–105.0)	96.0 (85.0–106.0)	85.0 (68.0–99.0)	<0.001
CURB65	1.0 (0.0–2.0)	1.0 (0.0–2.0)	3.0 (2.0–3.5)	<0.001
eGFR, ml/min/m ²	81.0 (55.5–90.0)	87.0 (69.7–90.0)	37.3 (28.3–72.0)	<0.001
eGFR <60ml/min/m ² , %	28.3	17.4	66.2	<0.001
Leukocytes, per mm ³	6455.0 (5011.8–8800.0)	6292.0 (5000.0–8365.0)	6800.0 (5310.0–12940.0)	.029
Lymphocytes, per mm ³	1040.0 (730.0–1390.0)	1040.0 (782.5–1377.5)	1040.0 (610.0–1492.5)	.531
C-reactive protein, mg/dL	6.1 (2.8–12.4)	5.5 (2.5–12.0)	9.0 (4.2–14.2)	.032
Procalcitonin, ng/mL	0.11 (0.06–0.20)	0.10 (0.05–0.18)	0.15 (0.09–0.41)	<0.001

(Continued)

Table 1. (Continued)

	<i>Total population [n = 306]</i>	<i>Maximum care [n = 238]</i>	<i>Limited therapeutic effort [n = 68]</i>	<i>p</i>
Ferritin, mg/L	694.0 (330.0–1280.5)	690.0 (335.0–1286.0)	732.0 (284.5–1300.0)	.951
Lactate dehydrogenase, U/L	269.5 (220.0–368.0)	271.0 (220.0–369.0)	264.0 (226.0–374.5)	.633
D-dimers, mg/mL	0.64 (0.40–1.30)	0.60 (0.39–1.03)	1.21 (0.42–2.70)	.004
Interleukin 6, pg/mL	25.0 (10.0–59.0)	23.0 (10.0–55.0)	51.0 (15.0–94.0)	.085
Troponin T, ng/L	11.0 (6.0–22.5)	8.0 (5.0–16.0)	37.0 (20.0–55.0)	<0.001
Brain natriuretic peptide, pg/mL	143.0 (37.5–932.5)	75.5 (26.8–230.0)	2046.0 (581.0–4754.0)	<0.001
Creatine phosphokinase, U/L	78.5 (51.0–147.5)	85.0 (59.3–144.5)	64.0 (39.8–165.0)	.071
Aspartate aminotransferase, U/L	33.0 (23.0–53.0)	34.0 (24.0–53.0)	33.0 (22.0–54.0)	.806
Alanine aminotransferase, U/L	27.0 (16.0–44.0)	28.0 (17.0–46.0)	19.5 (13.0–36.3)	.021
Opacities >50% of lung surface on X-rays, %	23.1	19.5	36.2	.008

Data shown as % unless specified otherwise. In bold, statistically significant differences.

^a10-years expected survival derived from Charlson comorbidity index score.

^bDays of symptoms before admission. OR: odds ratio, 95%CI: 95% confidence interval.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248869.t001>

censoring was 43 days, and only 5% of patients remained hospitalized at the time of analysis. Major biases, when comparing different series, relate to 1) study population, 2) patients' characteristics and consequent care, 3) disease severity, 4) time of follow-up and data completeness. It seems inappropriate to compare crude fatality rates without considering these factors.

Diagnostic testing at the population level will capture mild and asymptomatic cases and influence outcome assessment. Case fatality rate will be overestimated if only severe cases are considered [31]. Indication of testing in the few published series at population level is unclear. In these reports, mortality was 2% in China [10], 2% in California [32] and 7% in Italy [20]. In Spain, the shortage in microbiological tests impeded population screening, so overall mortality is unknown. In the present cohort, testing was systemically performed only in patients with moderate or severe respiratory infection attending the Emergency Department (ED); out of 510 patients seen at ED, 46 died (9.0%). In a recent series from Madrid [33], 14% of patients assessed at ED died. Most studies focus on hospitalized patients, with percentages of fatality being 1–28% in China [5, 7, 9, 11, 16], 10–21% in USA [34, 35], and 21% in Madrid [36]. Here, the overall fatality was 15%.

The analysis of fatality in COVID-19 should consider the disease severity to compare across population and to identify outcome predictors [37]. In the absence of validated scales for COVID-19, a reasonable approach is to use the fatality/IMV ratio to compare severity. It provides a more objective picture of each study population, the results have been diverse: Chen et al. 2.75 (11.0/4.0) [16], Madrid data 1.95 (20.7/10.6) [36], Richardson et al. 1.72 (21.0/12.2) [34], Zhou et al. 1.69 (28.3/16.7) [5], Wang et al. 0.92 (4.3/12.3) [17], Guan et al. 0.61 (1.4/2.3) [4], Myers et al. 0.53 (15.6/29.2) [32], Liu et al. 0.46 (11.7/25.0) [9] and Goyal et al. 0.31 (10.2/33.0) [35]. The fatality/IMV ratio in the present cohort was 1.20 (15.0/12.5). This estimation permits a global view of fatality according to severity. The high number of patients still intubated in most series indeed underestimated mortality. This approach is however imperfect, as is affected by patients' background and available resources.

In the literature, there are substantial variations in fatality numbers across studies, considering patients' background [Fig 4]. Chinese populations tend to be younger and with less comorbidity than Westerns. Patients' background heavily conditions treatment decisions during admission, so stratifying on the therapeutic effort facilitates the analysis of COVID-19 fatality (Fig 4). The maximum care, despite middle age, high comorbidity (40% Charlson index ≥ 3)

Table 2. Fatality and risk factors in patients under maximum care.

	<i>Death (n = 13)</i>	<i>Unadjusted OR (95%CI)</i>	<i>p</i>
Demographics			
Age			
• <65 years	3/149 (2.0)	1.00 (ref)	-
• ≥65 years	10/89 (11.2)	6.16 (1.65–23.04)	.007
Gender			
• Females	3/95 (3.2)	1.00 (ref)	-
• Males	10/143 (7.0)	2.35 (0.63–8.77)	.204
Nosocomial case			
• No	11/229 (4.8)	1.00 (ref)	-
• Yes	2/8 (25.0)	6.61 (1.19–36.56)	.031
Long-term care resident			
• No	13/237 (5.5)	NC	-
• Yes	0/1 (0.0)		
Health professional			
• No	13/210 (6.2)	NC	-
• Yes	0/28 (0.0)		
Comorbidities			
Hypertension			
• No	6/139 (4.3)	1.00 (ref)	-
• Yes	7/98 (7.1)	1.71 (0.56–5.24)	.351
Diabetes			
• No	8/194 (4.1)	1.00 (ref)	-
• Yes	5/43 (11.6)	3.08 (0.95–9.92)	.060
Obesity			
• No	6/132 (4.5)	1.00 (ref)	-
• Yes	6/70 (8.6)	0.51 (0.16–1.64)	.257
Cardiovascular disease			
• No	10/218 (4.6)	1.00 (ref)	-
• Yes	3/19 (15.8)	4.37 (1.03–18.55)	.046
Chronic respiratory disease			
• No	10/196 (5.1)	1.00 (ref)	-
• Yes	3/38 (7.9)	1.60 (0.42–6.12)	.490
Immunosuppression			
• No	13/217 (6.0)	1.00 (ref)	-
• Yes	0/20 (0.0)	NC	-
Charlson index			
• <3	3/142 (2.1)	1.00 (ref)	-
• ≥3	10/96 (10.4)	5.39 (1.44–20.13)	.012
10-years expected survival ^a			
• ≥90%	3/122 (2.5)	1.00 (ref)	-
• <90%	7/81 (8.6)	3.75 (0.94–14.96)	.061
Clinical Presentation			
Clinical duration ^b			
• ≥7 days	4/110 (3.6)	1.00 (ref)	-
• <7 days	6/88 (6.8)	1.94 (0.53–7.10)	.317
Fever			
• No	1/49 (2.0)	1.00 (ref)	-

(Continued)

Table 2. (Continued)

	<i>Death (n = 13)</i>	<i>Unadjusted OR (95%CI)</i>	<i>p</i>
• Yes	11/188 (5.9)	2.98 (0.38–23.68)	.301
Dry cough			
• No	2/80 (2.5)	1.00 (ref)	-
• Yes	10/156 (6.4)	2.67 (0.57–12.50)	.212
Wet cough			
• No	10/196 (5.1)	1.00 (ref)	-
• Yes	2/41 (4.9)	0.95 (0.20–4.53)	.953
Dyspnea			
• No	3/115 (2.6)	1.00 (ref)	-
• Yes	10/121 (8.3)	3.36 (0.90–12.55)	.071
Diarrhoea			
• No	8/166 (4.8)	1.00 (ref)	-
• Yes	4/68 (5.9)	1.23 (0.36–4.24)	.738
Confusion			
• No	8/218 (3.7)	1.00 (ref)	-
• Yes	5/16 (31.3)	11.93 (3.35–42.54)	<0.001
Fatigue			
• No	5/122 (4.1)	1.00 (ref)	-
• Yes	7/105 (6.7)	1.67 (0.51–5.43)	.393
Myalgias-arthralgias			
• No	10/155 (6.5)	1.00 (ref)	-
• Yes	3/76 (3.9)	0.60 (0.16–2.23)	.442
Anosmia-dysgeusia			
• No	11/194 (5.7)	1.00 (ref)	-
• Yes	1/33 (3.0)	0.52 (0.07–4.17)	.538
Initial Assessment			
Oximetry at room air			
• ≥94%	2/132 (1.5)	1.00 (ref)	-
• <94%	11/95 (11.6)	8.51 (1.84–39.37)	.006
PaO ₂ :FiO ₂			
• ≥300	6/179 (3.4)	1.00 (ref)	-
• <300	7/52 (13.5)	7.40 (1.44–38.05)	.017
Respiratory rate			
• ≤24 breaths/min	6/110 (5.5)	1.00 (ref)	-
• >24 breaths/min	2/18 (11.1)	1.88 (0.42–8.36)	.400
Systolic BP			
• ≥100 mmHg	9/211 (4.3)	1.00 (ref)	-
• <100 mmHg	4/15 (26.7)	8.08 (2.15–30.40)	.002
Diastolic BP			
• ≥60 mmHg	10/204 (4.9)	1.00 (ref)	-
• <60 mmHg	3/22 (13.6)	3.06 (0.78–12.10)	.110
Heart rate			
• ≤100 beats/min	8/151 (5.3)	1.00 (ref)	-
• >100 beats/min	5/80 (6.3)	1.19 (0.38–3.77)	.765
CURB65			
• <3	3/114 (2.6)	1.00 (ref)	-
• ≥3	5/10 (50.0)	37.00 (6.84–200.26)	<0.001

(Continued)

Table 2. (Continued)

	<i>Death (n = 13)</i>	<i>Unadjusted OR (95%CI)</i>	<i>p</i>
eGFR			
• ≥ 60 mL/min/m ²	8/195 (4.1)	1.00 (ref)	-
• < 60 mL/min/m ²	5/41 (12.2)	3.25 (1.01–10.49)	.049
Leukocytes			
• ≤ 8300 per mm ³	7/150 (4.7)	1.00 (ref)	-
• > 8300 per mm ³	3/52 (5.8)	1.25 (0.31–5.03)	.753
Lymphocytes			
• ≥ 790 per mm ³	5/172 (2.9)	1.00 (ref)	-
• < 790 per mm ³	8/64 (12.5)	4.47 (1.21–16.51)	.025
C-reactive protein			
• ≤ 12 mg/dL	5/149 (3.4)	1.00 (ref)	-
• > 12 mg/dL	5/53 (9.4)	3.00 (0.83–10.81)	.093
Procalcitonin			
• ≤ 0.2 ng/mL	5/165 (3.0)	1.00 (ref)	-
• > 0.2 ng/mL	7/46 (15.2)	5.74 (1.73–19.07)	.004
Ferritin			
• ≤ 1300 mg/L	4/136 (2.9)	1.00 (ref)	-
• > 1300 mg/L	1/45 (2.2)	0.75 (0.08–6.89)	.799
Lactate dehydrogenase			
• ≤ 367 U/L	4/132 (3.0)	1.00 (ref)	-
• > 367 U/L	3/47 (6.4)	2.18 (0.47–10.13)	.319
D-dimers			
• ≤ 1 mg/mL	5/137 (3.6)	1.00 (ref)	-
• > 1 mg/mL	3/45 (6.7)	1.89 (0.43–8.23)	.399
Interleukin 6			
• ≤ 54 pg/mL	2/114 (1.8)	1.00 (ref)	-
• > 54 pg/mL	2/38 (5.3)	3.11 (0.42–22.89)	.265
Troponin T			
• ≤ 15 ng/L	1/149 (0.7)	1.00 (ref)	-
• > 15 ng/L	7/58 (12.1)	15.73 (1.79–138.56)	.013
Brain natriuretic peptide			
• ≤ 224 pg/mL	3/132 (2.3)	1.00 (ref)	-
• > 224 pg/mL	3/44 (6.8)	3.15 (0.61–16.19)	.170
Creatine phosphokinase			
• ≤ 146 U/L	8/140 (5.7)	1.00 (ref)	-
• > 146 U/L	1/48 (2.1)	0.35 (0.04–2.88)	.330
Aspartate aminotransferase			
• ≤ 54 U/L	5/146 (3.4)	1.00 (ref)	-
• > 54 U/L	3/50 (6.0)	1.80 (0.41–7.82)	.433
Alanine aminotransferase			
• ≤ 44 U/L	5/138 (3.6)	1.00 (ref)	-
• > 44 U/L	3/58 (5.2)	1.45 (0.34–6.28)	.619
Opacities of lung surface on X-rays	\geq		
• $\leq 50\%$	7/169 (4.1)	1.00 (ref)	-
• $> 50\%$	6/69 (8.7)	3.97 (1.26–12.53)	.019

Data shown as n (%) unless specified otherwise. In bold, statistically significant differences.

^a10-years expected survival derived from Charlson comorbidity index score.

^bDays of symptoms before admission. OR: odds ratio, 95%CI: 95% confidence interval, NC: not calculable.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248869.t002>

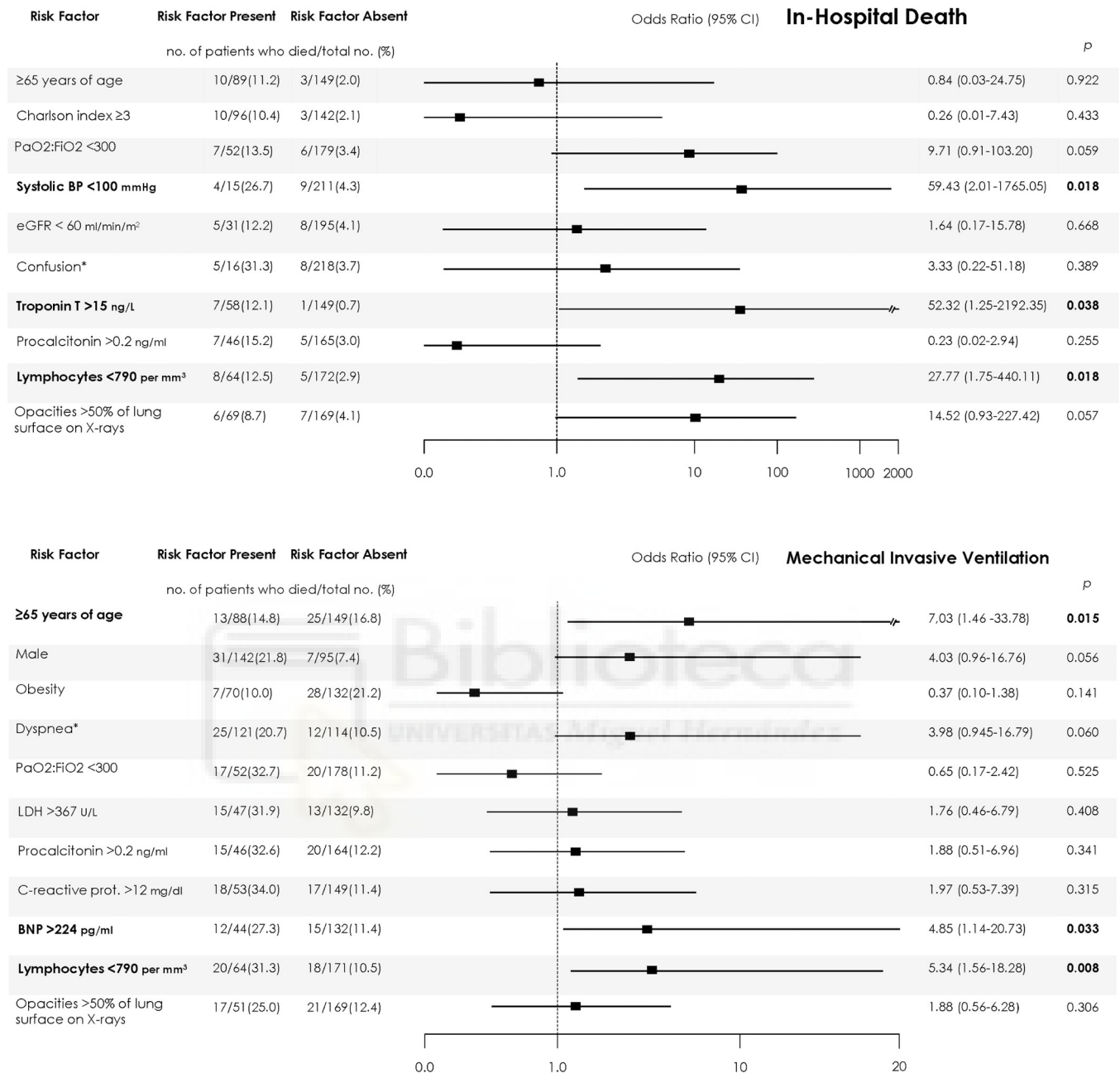


Fig 3. Independent risk factors of death (A) and invasive mechanical ventilation (B) in the maximum care population. Numbers and percentages of patients with each risk factor who had the outcomes (risk factor present) and of patients without each risk factor with favorable evolution (risk factor absent) are shown. The 95% confidence intervals (CIs) of the odds ratios have been adjusted for multiple testing. R² of models: 0.55 for mortality, 0.45 for invasive mechanical ventilation. In bold, independent predictors associated with the outcomes. BP: blood pressure; eGFR: estimated glomerular filtration rate (by CKD-EPI formula); *on admission; LDH: lactate dehydrogenase; prot: protein; BNP: Brain natriuretic peptides. Multivariate models included 184 and 186 participants, respectively. A comparison between global population and population with complete data for the included covariates is provided in the [S2 Table](#).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248869.g003>

and moderate-severe pneumonia (20% admitted to ICU), had successful outcomes with low fatality (5.5%). Conversely, in the population with LTE, numbers dramatically raised, accounting for almost three of every four deaths. Rate was likely ameliorated by the extensive use of antivirals, glucocorticoids and non-invasive respiratory support, as well as the management of

Table 3. Requirement and risk factors of invasive mechanical ventilation in patients under maximum care.

	IMV (n = 38)	Unadjusted OR (95%CI)	p
Demographics			
Age			
• <65 years	25/149 (16.8)	1.00 (ref)	-
• ≥65 years	13/88 (14.8)	0.85 (0.41–1.76)	.658
Gender			
• Females	7/95 (7.4)	1.00 (ref)	-
• Males	31/142 (21.8)	3.55 (1.49–8.44)	.004
Nosocomial case			
• No	35/228 (15.4)	1.00 (ref)	-
• Yes	2/8 (25.0)	1.85 (0.36–9.53)	.463
Long-term care resident			
• No	38/236 (16.1)	NC	-
• Yes	0/1 (0.0)		
Health professional			
• No	35/209 (16.7)	1.00 (ref)	-
• Yes	3/28 (10.7)	0.60 (0.17–2.10)	.424
Comorbidities			
Hypertension			
• No	20/139 (14.4)	1.00 (ref)	-
• Yes	18/97 (18.6)	1.34 (0.67–2.69)	.412
Diabetes			
• No	30/193 (15.5)	1.00 (ref)	-
• Yes	8/43 (18.6)	1.26 (0.53–2.97)	.602
Obesity			
• No	28/132 (21.2)	1.00 (ref)	-
• Yes	7/70 (10.0)	0.41 (0.17–1.00)	.050
Cardiovascular disease			
• No	35/218 (16.1)	1.00 (ref)	-
• Yes	3/18 (16.7)	0.99 (0.27–3.64)	.992
Chronic respiratory disease			
• No	34/195 (17.4)	1.00 (ref)	-
• Yes	4/38 (10.5)	0.56 (0.19–1.69)	.308
Immunosuppression			
• No	36/216 (16.7)	1.00 (ref)	-
• Yes	2/20 (10.0)	0.56 (0.12–2.51)	.448
Charlson index			
• <3	23/142 (16.2)	1.00 (ref)	-
• ≥3	15/95 (15.8)	0.96 (0.47–1.95)	.906
10-years expected survival ^a			
• ≥90%	21/122 (17.2)	1.00 (ref)	-
• <90%	14/81 (17.3)	1.01 (0.48–2.11)	.990
Clinical Presentation			
Clinical duration ^b			
• ≥7 days	18/110 (16.4)	1.00 (ref)	-
• <7 days	17/88 (19.3)	1.22 (0.58–2.54)	.588
Fever			
• No	2/48 (4.2)	1.00 (ref)	-

(Continued)

Table 3. (Continued)

	<i>IMV (n = 38)</i>	<i>Unadjusted OR (95%CI)</i>	<i>p</i>
• Yes	36/188 (19.1)	5.57 (1.29–23.99)	.021
Dry cough			
• No	8/80 (10.0)	1.00 (ref)	-
• Yes	29/155 (18.7)	2.06 (0.89–4.73)	.091
Wet cough			
• No	31/195 (15.9)	1.00 (ref)	-
• Yes	7/41 (17.1)	1.10 (0.45–2.69)	.824
Dyspnea			
• No	12/114 (10.5)	1.00 (ref)	-
• Yes	25/121 (20.7)	2.24 (1.06–4.70)	.034
Diarrhoea			
• No	27/165 (16.4)	1.00 (ref)	-
• Yes	11/68 (16.2)	0.99 (0.46–2.14)	.987
Confusion			
• No	32/217 (14.7)	1.00 (ref)	-
• Yes	5/16 (31.3)	2.64 (0.86–8.11)	.090
Fatigue			
• No	15/121 (12.4)	1.00 (ref)	-
• Yes	22/105 (21.0)	1.89 (0.92–3.87)	.081
Myalgias-arthralgias			
• No	25/154 (16.2)	1.00 (ref)	-
• Yes	12/76 (15.8)	0.98 (0.46–2.07)	.947
Anosmia-dysgeusia			
• No	34/193 (17.6)	1.00 (ref)	-
• Yes	3/33 (9.1)	0.47 (0.14–1.63)	.235
Initial Assessment			
Oximetry at room air			
• ≥94%	8/131 (6.1)	1.00 (ref)	-
• <94%	28/95 (29.5)	6.48 (2.80–15.01)	<0.001
PaO ₂ :FiO ₂			
• ≥300	12/113 (10.6)	1.00 (ref)	-
• <300	16/51 (31.4)	3.85 (1.66–8.93)	.002
Respiratory rate			
• ≤24 breaths/min	12/110 (10.9)	1.00 (ref)	-
• >24 breaths/min	8/18 (44.4)	16.06 (5.15–50.05)	<0.001
Systolic BP			
• ≥100 mmHg	32/210 (15.2)	1.00 (ref)	-
• <100 mmHg	4/15 (26.7)	0.50 (0.15–1.66)	.256
Diastolic BP			
• ≥60 mmHg	32/203 (15.8)	1.00 (ref)	-
• <60 mmHg	4/22 (18.2)	0.84 (0.27–2.64)	.761
Heart rate			
• ≤100 beats/min	25/150 (16.7)	1.00 (ref)	-
• >100 beats/min	10/80 (12.5)	0.72 (0.33–1.59)	.415
CURB65			
• <3	13/114 (11.4)	1.00 (ref)	-
• ≥3	5/10 (50.0)	7.77 (1.98–30.50)	.003

(Continued)

Table 3. (Continued)

	<i>IMV (n = 38)</i>	<i>Unadjusted OR (95%CI)</i>	<i>p</i>
eGFR			
• ≥ 60 mL/min/m ²	29/194 (14.9)	1.00 (ref)	-
• < 60 mL/min/m ²	7/41 (17.1)	1.18 (0.48–2.91)	.722
Leukocytes			
• ≤ 8300 per mm ³	29/150 (19.3)	1.00 (ref)	-
• > 8300 per mm ³	6/52 (11.5)	0.54 (0.21–1.40)	.206
Lymphocytes			
• ≥ 790 per mm ³	18/171 (10.5)	1.00 (ref)	-
• < 790 per mm ³	20/64 (31.3)	4.45 (2.07–9.53)	< 0.001
C-reactive protein			
• ≤ 12 mg/dL	17/149 (11.4)	1.00 (ref)	-
• > 12 mg/dL	18/53 (34.0)	3.99 (1.87–8.54)	< 0.001
Procalcitonin			
• ≤ 0.2 ng/mL	20/164 (12.2)	1.00 (ref)	-
• > 0.2 ng/mL	15/46 (32.6)	3.51 (1.62–7.61)	.001
Ferritin			
• ≤ 1300 mg/L	15/136 (11.0)	1.00 (ref)	-
• > 1300 mg/L	15/45 (33.3)	4.03 (1.78–9.16)	.001
Lactate dehydrogenase			
• ≤ 367 U/L	13/132 (9.8)	1.00 (ref)	-
• > 367 U/L	15/47 (31.9)	4.29 (1.85–9.93)	.001
D-dimers			
• ≤ 1 mg/mL	17/137 (12.4)	1.00 (ref)	-
• > 1 mg/mL	10/45 (22.2)	2.02 (0.85–4.80)	.113
Interleukin 6			
• ≤ 54 pg/mL	9/114 (7.9)	1.00 (ref)	-
• > 54 pg/mL	12/38 (31.6)	5.39 (2.05–14.13)	.001
Troponin T			
• ≤ 15 ng/L	20/148 (13.5)	1.00 (ref)	-
• > 15 ng/L	12/58 (20.7)	1.96 (0.84–4.53)	.118
Brain natriuretic peptide			
• ≤ 224 pg/mL	15/132 (11.4)	1.00 (ref)	-
• > 224 pg/mL	12/44 (27.3)	2.93 (1.25–6.87)	.014
Creatine phosphokinase			
• ≤ 146 U/L	19/140 (13.6)	1.00 (ref)	-
• > 146 U/L	15/48 (31.3)	2.90 (1.33–6.31)	.007
Aspartate aminotransferase			
• ≤ 54 U/L	18/146 (12.3)	1.00 (ref)	-
• > 54 U/L	16/50 (32.0)	3.35 (1.55–7.24)	.002
Alanine aminotransferase			
• ≤ 44 U/L	19/138 (13.8)	1.00 (ref)	-
• > 44 U/L	15/58 (25.9)	2.19 (1.02–4.68)	.044
Opacities of lung surface on X-rays			
• $\leq 50\%$	21/169 (12.4)	1.00 (ref)	-
• $> 50\%$	17/68 (25.0)	4.51 (2.08–9.80)	< 0.001

Data shown as n (%) unless specified otherwise. In bold, statistically significant differences.

^a10-years expected survival derived from Charlson comorbidity index score.

^bDays of symptoms before admission. OR: odds ratio, 95%CI: 95% confidence interval, IMV: invasive mechanical ventilation, NC: not calculable.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248869.t003>

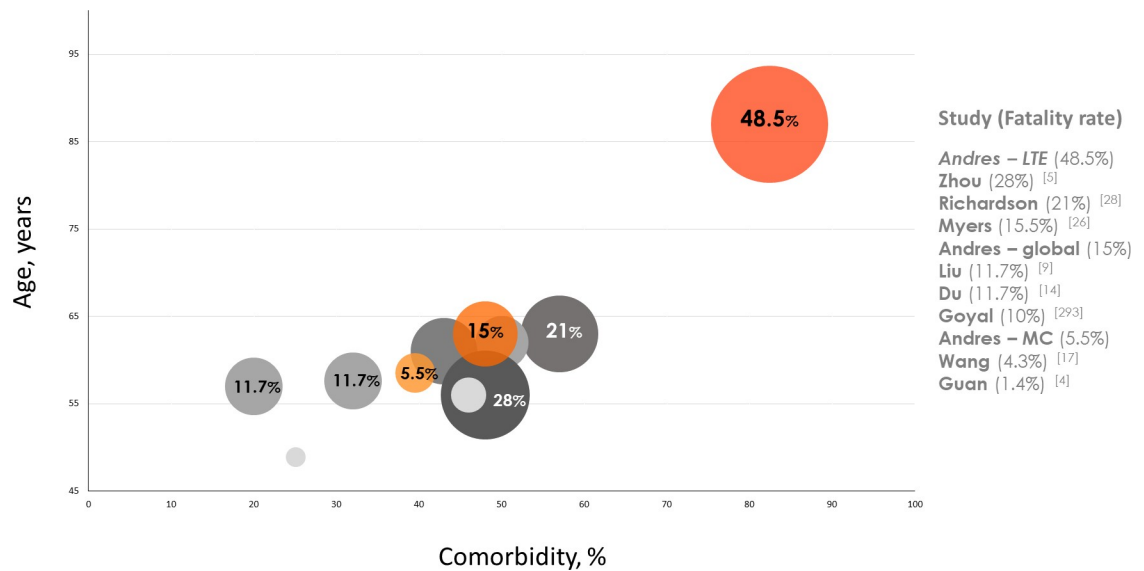


Fig 4. Age and comorbidity—adjusted distribution of fatality among reported hospitalized series with >100 patients and Alicante cohort, stratified according to the management approach. Size of circles represent the magnitude of fatality rate for each series. LTE: limited therapeutic effort, MC: maximum care.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248869.g004>

concurrent comorbid decompensations. The decided care, in a population with median 87 years of age and estimated 10-years survival of 0%, is in keeping with management of other infectious diseases in similar patients. This stratified analysis, not previously covered in the COVID-19 literature, contributes to understand the disease outcome according to the patients' characteristics.

Differences in follow-up time and proportions of patients who remain hospitalized may bias fatality statistics and limit the validity of some series, as authors acknowledged [34]. Here, follow-up was 43 days while, in most of the studies, this point is not provided, or data are truncated at discharge. About 50–60% of patients remain hospitalized in series from China [7, 17]. At the ICU setting, rates are even higher (58–72% of all intubated cases [21, 34]). In the current report, only 5% of patients remained hospitalized at the time of analysis (2.6% at ICU).

Pressure on hospital resources and shortage of essential equipment such as ventilators can also affect COVID-19 outcomes [38, 39]. In the present cohort, in-advanced arrangement of resources, organization under multi-disciplinary teams led by experts in infectious diseases and pneumology, and daily meetings to discuss complex cases and agreed decisions, provided a safe, supportive environment for patients and physicians facing COVID-19.

Having risk prediction tools is crucial when facing COVID-19 patients within a pandemic with limited health resources. Nevertheless, predictors should also be assessed considering the different clinical scenarios. Patients under LTE showed shorter time to admission, less fever, more confusion, a more inflammatory and prothrombotic laboratory profile, and more extensive lung involvement. Evaluating prognostic factors without considering these differences may result inaccurate. Under maximum care, mortality was associated with lower lymphocyte counts, hypotension and raised troponin T. Lymphopenia, older age and raised BNP predicted IMV during admission.

To date, only two series have found independent prognostic factors using multivariate analyses. Zhou et al. [5] in a retrospective analysis of 171 patients (28% mortality) identified age, SOFA and D-dimers. Du et al. [11], in a prospective study of 179 patients (12% mortality), found that age, established cardiovascular disease, CD3⁺CD8⁺ T-cell depletion and troponins

were associated with increased mortality. The present identification of lymphopenia and troponin T supports former findings.

The grim prognosis of lymphopenia in COVID-19 seems firmly established. Low lymphocyte count (here $<790/\text{mm}^3$) has been confirmed as independent predictor of mortality and need of IMV. The neutrophil/lymphocyte ratio, an attempt to standardize the total lymphocyte count, also determined mortality [40, 41]. T cells (CD3, CD4, CD8) levels decrease in severe disease [42], potentially due to direct invasion by SARS-CoV2, viral-induced autoimmune antibodies or apoptosis activation by proinflammatory cytokines (TNF α , IL-4). Hypercytopenia may also induce T-cell dysfunction [42]. More research is needed regarding pathophysiology of lymphopenia in COVID-19, but cumulative data suggest that profound lymphopenia (absolute or relative to neutrophils, or subpopulations of T lymphocytes) at presentation should be taken as a serious marker and, eventually, lead to intensifying vigilance and treatment.

The role of heart disease in COVID-19 mortality is an area of evolving research. Hypotension and raised BNP and troponins at presentation strongly suggest heart involvement. The associations with subsequent disease worsening [37] and fatal outcome ([11], present report) support the role of troponins as a useful marker of disease progression and prognosis in COVID-19. Elevated troponin levels are frequent in COVID-19, ranging 12–28% patients [5, 15, 18, 43], this rise correlates with ICU admission [18] and in-hospital mortality [5, 18, 43, 44]. Several mechanisms may explain the myocardial damage: direct viral invasion of cardiomyocytes (viral myocarditis), reduced oxygen supply, severe lung failure, microangiopathy-endothelial dysfunction, and SARS-CoV-2-derived cytokine storm [45, 46]. Besides, it might be attributable to the decreased activity of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors in the heart [47]. SARS-CoV-2 seems to infect host cells through ACE2 [47, 48], promoting ACE2 depletion and an imbalance of the renin-angiotensin-aldosterone and ACE2/angiotensin 1–7 axes with marked elevations of deleterious angiotensin-II levels, promoting vasoconstriction and proinflammatory, profibrotic effects. Nonetheless, direct evidence demonstrating that SARS-CoV-2 infects the human heart and decreases the ACE2 expression is currently lacking. Present data add more evidence to probable cardiovascular involvement at early stages of COVID-19. Monitoring myocardial enzymes as troponins, at the time of hospital admission, could help for risk stratification and potentially lead to earlier and more intensive therapy.

Level of D-dimers determined at ED, previously identified as an independent factor [5], has not been confirmed neither in the series by Du et al. [14] or in the present report. The lack of associations with other variables such as ferritin or lactate dehydrogenase is not surprising, due to the stratified clinical management and the comprehensive statistical analysis to rule out confounders.

The present study adds more evidence to some factors, especially lymphopenia and troponins, which should be included in risk assessment tools. Recently, Liang and colleagues have validated a clinical risk score (COVID-GRAM) to predict the occurrence of critical illness in COVID-19 inpatients [49]. According to previous considerations, this tool was developed in an Asian population with a less severe disease ($<10\%$ being critical) and consequently needs replication.

As limitations, this is an observational, retrospective, single-center study, and collection of data was not systematized in advance. Efforts were undertaken to capture and revise data by a clinical team with experience in COVID-19. The categorization and care approach were decided on clinical grounds based on patients' characteristics but following no standardized criterion. However, subgroups were markedly different except for typical COVID-19 laboratory findings of inflammation. Long follow-up and no losses reinforce the present data. Nine cases were included despite negative microbiological testing as patients had the characteristic COVID-19 picture, as supported by the literature [50]; nevertheless, the potential influence on

the study results seems very low. SOFA score was applied only at ICU admission and could not be evaluated as a prognostic factor [5]. The small sample size impeded valid multivariate analysis in LTE group and accounts for the wide 95%CI intervals obtained in maximum care. The impact of treatments was not studied as hampered by the sample size; it would require dividing on the care approach, severity (a rapidly evolving disease would require aggressive management more often) and other factors; this issue should be answered by larger, multi-center cohorts and controlled trials. As this is a hospital-based cohort, predictors might not be applicable to outpatients with COVID-19.

Conclusion

This hospital-based cohort from Spain shows the outcome of 306 patients with COVID-19, managed by a multi-disciplinary unit with a shared protocol. Overall fatality was 15%, but markedly differed regarding the decided management approach, steadily differentiating two clinical scenarios, which translates in fatality rates nine-fold higher. Following a maximum care (immunomodulation, invasive ventilation), risk factors at presentation of subsequent mortality were lymphopenia, hypotension and high troponin T. Comorbidities led mortality in patients on LTE. These findings contribute to better define the COVID-19 picture and lay the groundwork for reporting fatality rates in future research.

Supporting information

S1 Table. Fatality and risk factors in patients managed under limited therapeutic effort.
(DOCX)

S2 Table. Results of simple regression models for fatality, for whole population and for population with complete data in the final multiple model.
(DOCX)

Acknowledgments

COVID19-ALC research group

The coordinators of the COVID19-ALC research group are:

- Esperanza **Merino**. Unit of Infectious Diseases, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain. Email: merino_luc@gmail.com.
- Joan **Gil**. Department of Pneumology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain.
- Email: joangilcarbonell@gmail.com.

The list of members of the COVID19-ALC research group are: Mariano Andrés^{a,b}, Jose-Manuel Leon-Ramirez^c, Oscar Moreno-Perez^{b,d}, José Sánchez-Payá^e, Ignacio Gayá^c, Violeta Esteban^c, Isabel Ribes^f, Diego Torrus-Tendero^{g,h}, Pilar González-de-la-Aleja^f, Pere Llorens^{b,i}, Vicente Boix^{b,g}, Santos Asensio^c, Cleofé Fernández^c, Alfredo Candela^c, M^a del Mar García^f, Rosario Sánchez^f, Sergio Reus^g, Paloma Ruiz^c, Raquel García-Sevila^c, María-Ángeles Martínez^c, María-Mar García-Mullor^c, Mar Blanes^j, Jaime Guijarro^j, José Carlos Pascual^j, Iris González^j, Pedro Sanso^k, José Manuel Ramos^f, Clara Llopis^k, Olga Coronado^k, Esther García^k, Gonzalo Rodríguez^k, Paola Melgar^k, Mariano Franco^k, Félix Lluís^k, Carmen Zaragoza^k, Cándido Alcaraz^k, Ana Carrión^k, Celia Villodre^k, Emilio Ruiz de la Cuesta^k, Cristina Alenda^l, Francisca Peiró^l, María Planelles^l, Laura Greco^l, Sandra Silva^l, Antonio Francia^l, Iván Verdú^m, Juan Sales^m, Ana Palaciosⁿ, Hortensia Ballesterⁿ, Antonio García-Valentín^o, Marta Márquez^p, Eva Canelo^p, Andrea Juan^p, Elena Vives^p, Andrea Revert^p, Gonzalo Fuente^p,

Ester Nofuentes ^c, Carolina Mangas ^q, Alicia Ferradas ^f, Helena López ^c, Cristian Herrera ^f, Beatriz López ^d, Marina Morillas ^r, Vanesa Rodríguez ^r, Mercedes Khartabil ^s, Mario Giménez ^c, Ernesto Tovar ^a, Estela Martínez ^o, Lucia Medina ^q, Sandra Baile ^q, Carlos Salazar ^t, Norma Guerra ^u, Sarai Moliner ^v, Mari-Carmen López-González ^a, Jaime Javaloy ^w, Blanca Figueres ^f, and Eva Vera ^y.

Their affiliations are:

^a Department of Rheumatology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^b Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, Elche, Spain

^c Department of Pneumology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^d Department of Endocrinology and Nutrition, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^e Department of Preventive Medicine, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^f Department of Internal Medicine, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^g Unit of Infectious Diseases, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^h Parasitology Area, Miguel Hernández University, Elche, Spain

ⁱ Department of Emergency, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^j Department of Dermatology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^k Department of General and Digestive Surgery, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^l Department of Pathology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^m Department of Neurosurgery, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

ⁿ Department of Gynecology and Obstetrics, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^o Department of Cardiac Surgery, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^p Department of Pediatrics, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^q Department of Digestive Medicine, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^r Department of Hematology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^s Department of Nephology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^t Department of Clinical Pharmacology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^u Department of Allergology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^v Department of Neurology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^w Department of Ophtalmology, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^y Department of Orthopedics, Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

Author Contributions

Conceptualization: Mariano Andrés, Jose-Manuel Leon-Ramirez, Oscar Moreno-Perez, Diego Torrus-Tendero, Pilar González-de-la-Aleja, Pere Llorens, Vicente Boix, Joan Gil, Esperanza Merino.

Data curation: Mariano Andrés, Jose-Manuel Leon-Ramirez, Oscar Moreno-Perez, Ignacio Gayá, Violeta Esteban, Isabel Ribes.

Formal analysis: Mariano Andrés, Jose-Manuel Leon-Ramirez, Oscar Moreno-Perez, José Sánchez-Payá, Esperanza Merino.

Investigation: Oscar Moreno-Perez, Ignacio Gayá, Violeta Esteban, Isabel Ribes, Joan Gil.

Methodology: Mariano Andrés, Jose-Manuel Leon-Ramirez, Oscar Moreno-Perez, José Sánchez-Payá, Vicente Boix, Esperanza Merino.

Supervision: Diego Torrus-Tendero, Pilar González-de-la-Aleja, Pere Llorens, Vicente Boix, Joan Gil, Esperanza Merino.

Validation: José Sánchez-Payá, Vicente Boix, Joan Gil, Esperanza Merino.

Writing – original draft: Mariano Andrés.

Writing – review & editing: Mariano Andrés, Jose-Manuel Leon-Ramirez, Oscar Moreno-Perez, José Sánchez-Payá, Ignacio Gayá, Violeta Esteban, Isabel Ribes, Diego Torrus-Tendero, Pilar González-de-la-Aleja, Pere Llorens, Vicente Boix, Joan Gil, Esperanza Merino.

References

1. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020; 12: 372. <https://doi.org/10.3390/v12040372> PMID: 32230900
2. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 [cited 2 May 2020]. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096> PMID: 32219357
3. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 [cited 2 May 2020]. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127> PMID: 32275288
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> PMID: 32109013
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020; 395: 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) PMID: 32171076
6. Hausmann LRM, Ibrahim SA, Mehrtra A, Nsa W, Bratzler DW, Mor MK, et al. Racial and Ethnic Disparities in Pneumonia Treatment and Mortality. *Med Care*. 2009; 47: 1009–1017. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3181a80fdc> PMID: 19648832
7. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*. 2020; 80: 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018> PMID: 32112886
8. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; S1473309920302875. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5) PMID: 32353347

9. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province: Chin Med J (Engl). 2020; 133: 1025–1031. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744> PMID: 32044814
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323: 1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> PMID: 32091533
11. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. Eur Respir J. 2020; 2000524. <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
12. Qian G-Q, Yang N-B, Ding F, Ma AHY, Wang Z-Y, Shen Y-F, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. QJM Mon J Assoc Physicians. 2020. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa089> PMID: 32181807
13. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020 [cited 3 May 2020]. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x> PMID: 32125452
14. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. Am J Respir Crit Care Med. 2020; rccm.202003-0543OC. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC> PMID: 32242738
15. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020; 8: 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5) PMID: 32105632
16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020; 395: 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7) PMID: 32007143
17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323: 1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> PMID: 32031570
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet Lond Engl. 2020; 395: 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
19. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis. 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0) PMID: 32224310
20. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020 [cited 3 May 2020]. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683> PMID: 32203977
21. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. JAMA. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031> PMID: 32167538
22. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013; 310: 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053> PMID: 24141714
23. Khan S, Liu J, Xue M. Transmission of SARS-CoV-2, Required Developments in Research and Associated Public Health Concerns. Front Med. 2020; 7: 310. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00310> PMID: 32582747
24. Joynt G, Gomersall C, Tan P, Lee A, Cheng C, Wong E. Prospective evaluation of patients refused admission to an intensive care unit: triage, futility and outcome. Intensive Care Med. 2001; 27: 1459–1465. <https://doi.org/10.1007/s001340101041> PMID: 11685338
25. Garrouste-Orgeas M, Timsit J-F, Montuclard L, Colvez A, Gattolliat O, Philippart F, et al. Decision-making process, outcome, and 1-year quality of life of octogenarians referred for intensive care unit admission. Intensive Care Med. 2006; 32: 1045–1051. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0169-7> PMID: 16791667
26. Guidet B, Leblanc G, Simon T, Woimant M, Quenot J-P, Ganansia O, et al. Effect of Systematic Intensive Care Unit Triage on Long-term Mortality Among Critically Ill Elderly Patients in France: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017; 318: 1450. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13889> PMID: 28973065
27. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020; 173: 268–277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003> PMID: 32374815

28. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307: 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669> PMID: 22797452
29. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010; 65: 878–883. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.133280> PMID: 20729231
30. Andrés M, Leon JM, Moreno O, Merino E. Dataset_Categorization in COVID-19. Mendeley; 2021. <https://doi.org/10.17632/S43BRCVG2K.1>
31. CDC COVID-19 Response Team. Geographic Differences in COVID-19 Cases, Deaths, and Incidence—United States, February 12–April 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 465–471. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e4> PMID: 32298250
32. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*. 2020 [cited 3 May 2020]. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7202> PMID: 32329797
33. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9. <https://doi.org/10.3390/jcm9061733> PMID: 32512688
34. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 [cited 10 May 2020]. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> PMID: 32320003
35. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020; NEJMc2010419. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419> PMID: 32302078
36. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Alvarez-Sala R, Montserrat J, Quintana M, et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 May. <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20080853>
37. Xu K, Zhou M, Yang D, Ling Y, Liu K, Bai T, et al. Application of Ordinal Logistic Regression Analysis to Identify the Determinants of Illness Severity of COVID-19 in China. *Epidemiol Infect*. 2020; 1–25. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001533> PMID: 32631458
38. Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health*. 2020; 8: e480. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1) PMID: 32109372
39. Vincent J-L, Creteur J. Ethical aspects of the COVID-19 crisis: How to deal with an overwhelming shortage of acute beds. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; 2048872620922788. <https://doi.org/10.1177/2048872620922788> PMID: 32347745
40. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HXH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; S0163445320302085. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002> PMID: 32283162
41. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 [cited 10 May 2020]. <https://doi.org/10.1002/jmv.25819> PMID: 32242950
42. He R, Lu Z, Zhang L, Fan T, Xiong R, Shen X, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104361. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104361> PMID: 32344320
43. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017> PMID: 32219356
44. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 [cited 10 May 2020]. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950> PMID: 32211816
45. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009> PMID: 32315733
46. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17: 259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5> PMID: 32139904
47. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin

- Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e016219. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016219> PMID: 32233755
48. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052> PMID: 32142651
 49. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020 [cited 14 May 2020]. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033> PMID: 32396163
 50. Dramé M, Tabue Tegu M, Proye E, Hequet F, Hentzien M, Kanagaratnam L, et al. Should RT-PCR be considered a gold standard in the diagnosis of COVID-19? *J Med Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25996> PMID: 32383182



ANEXO 2. Publicación número 2

Moreno-Pérez Ó, Andrés M, Leon-Ramirez JM, Sánchez-Payá J, Boix V, Gil J, Merino E. The COVID-GRAM Tool for Patients Hospitalized With COVID-19 in Europe. *JAMA Intern Med.* 2021; 181: 1000-1001.

Carta de investigación

JAMA INTERNAL MEDICINE. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.0491

Categoría *JCR: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL.*

Índice de impacto *JCR: 44,460 (2021); clasificación: 7 de 172, 1º cuartil.*



tors of critical illness, were used to classify patients as having a low (0.7% probability), medium (7.3%), or high risk (59.3%) of developing a critical illness.

Accurate risk-predicting tools are imperative for managing the COVID-19 pandemic with limited health resources.² High COVID-GRAM scores at presentation could warrant increased vigilance and treatment, while low scores could require only observation. The COVID-GRAM was developed among patients with a 1.5% incidence of severe pneumonia, as defined by the American Thoracic Society,³ and an 8.2% incidence of critical illness. Thus, the COVID-GRAM score should be replicated and validated for use in other clinical populations.

Methods | We retrospectively applied the COVID-GRAM tool to a cohort of patients with COVID-19 who were hospitalized from March 3 to May 2, 2020, in Alicante, Spain—a country with one of the most extensive outbreaks of SARS-CoV-2 in Europe. From the total cohort, we selected patients who (1) were eligible for intensive care and invasive mechanical ventilation, if needed (a major role of the COVID-GRAM would be to intensify treatment in patients at high risk of critical illness) and (2) had complete data for calculating their COVID-GRAM score. Similar to the outcome for the study that validated the COVID-GRAM tool in China,¹ we defined critical illness as composed of admission to the ICU, invasive mechanical ventilation, or death.

To validate the COVID-GRAM tool among the cohort in Spain, we classified patients by quintile of predicted risk for critical illness based on their COVID-GRAM score and compared the observed outcomes with the predicted outcomes using the χ^2 test. Accuracy in the sample was tested by measuring the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Data analyses were performed from May to June 2020 using SPSS, version 26 (IBM Inc). *P* values were 2-tailed, and statistical significance was defined as *P* < .05.

The research was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki. The ethics committee of the Alicante General University Hospital-Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research approved the study (expedient No. 200145) and because it was a retrospective study, informed consent was waived.

Results | Of the cohort of 306 patients hospitalized with COVID-19, intensive care was required for 236 (77.1%) patients of whom 214 (median [interquartile range] age, 60.5 [48.0-70.7] years; 86 [40.1%] women) had complete data. Patients with incomplete data were excluded but were similar to the study cohort in age, gender, degree of comorbidity (Charlson Comorbidity Index score), arterial hypertension, diabetes, obesity, extent of radiological involvement, use of tocilizumab, ICU admission, and need for invasive mechanical ventilation. Compared with the validation cohort in China, this study's population was older (median age, 60.5 years vs 48.2 years) and had more comorbidities (54.6% vs 24.2% with ≥ 1 coexisting condition). With a median (interquartile range) follow-up of 43 (33-48) days, critical illness developed in 52 (21.8%) patients (40 admitted to the ICU, 35 required invasive mechanical ventilation, and 13 died) vs 12.3% in the Chinese validation cohort.

The COVID-GRAM Tool for Patients Hospitalized With COVID-19 in Europe

Liang and colleagues¹ recently validated a clinical risk tool (the COVID-GRAM) to predict the development of critical COVID-19 illness—defined as admission to the intensive care unit (ICU), requiring invasive mechanical ventilation, or death—after hospitalization admission in a nationwide cohort in China. Risk scores, applied to 10 variables that were independent predic-

Table. Observed vs Predicted Risk of Critical Illness Based on COVID-GRAM Score by Quintile of Predicted Risk Among 214 Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain

Quintile (No. of patients)	Critical illness predicted, No. (%) [range]	Critical illness observed, No. (%)	P value ^a
Q1 (42)	2 (3.4) [0.4-5.0]	1 (2.4)	.50
Q2 (43)	3 (7.6) [5.1-10.6]	7 (16.3)	.21
Q3 (43)	6 (14.5) [10.7-20.6]	6 (14.0)	>.99
Q4 (43)	14 (31.3) [21.5-41.4]	13 (30.2)	.82
Q5 (43)	25 (57.5) [41.6-98.8]	14 (33.0)	.01

^a P value from χ^2 test comparing observed vs predicted values.

The **Table** shows the distribution of observed vs predicted risk based on the COVID-GRAM score by quintile of predicted risk. The COVID-GRAM predictions were similar to the observed outcomes among patients in the first 4 quintiles of risk for critical illness, but it overestimated the predicted risk of events in the highest quintile by almost 2-fold. The accuracy of the COVID-GRAM in the cohort was moderate, with an AUC of 0.72 (95% CI, 0.64-0.80) compared with an AUC of 0.88 (95% CI, 0.84-0.93) in the Chinese validation cohort.¹ A score of 89 or higher showed a sensitivity of 97.7% and a specificity of 32.7% for development of critical illness.

Discussion | We were unable to fully validate the COVID-GRAM tool for predicting critical illness among patients hospitalized with COVID-19 in Europe because, although the tool showed good predictive ability for critical illness in lower-risk patients, it overestimated risk in the highest-risk patients. The study may have been limited by differences in patient age and comorbidities, disease severity, and other variations between the cohorts in China and Spain. Still, these findings reflect that caution is needed when applying risk prediction tools in new populations.

Óscar Moreno-Pérez, MD, PhD
Mariano Andrés, MD, PhD
José Manuel León-Ramírez, MD
José Sánchez-Payá, MD, PhD, MPH
Vicente Boix, MD, PhD
Joan Gil, MD, PhD
Esperanza Merino, MD, PhD

Author Affiliations: Endocrinology and Nutrition Department, Alicante General University Hospital-Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain (Moreno-Pérez); Clinical Medicine Department, Miguel Hernández University, Alicante, Spain (Moreno-Pérez, Andrés); Rheumatology Department, Alicante General University Hospital-Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain (Andrés); Pneumology Department, Alicante General University Hospital-Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain (León-Ramírez, Gil); Preventive Department, Alicante General University Hospital-Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain (Sánchez-Payá); Unit of Infectious Diseases, Alicante General University Hospital-Alicante Institute of Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain (Boix, Merino); Clinical Medicine Department, Miguel Hernández University, Elche, Spain (Boix).

Accepted for Publication: January 30, 2021.

Published Online: April 5, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2021.0491

Corresponding Author: Óscar Moreno-Pérez, MD, PhD, Endocrinology and Nutrition Department, Alicante General University Hospital-Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), C/Pintor Baeza S/N, 03010 Alicante, Spain (omoreno@umh.es).

Author Contributions: Dr Moreno-Pérez had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: Moreno-Pérez, Andrés, León-Ramírez, Sánchez-Payá, Boix, Merino.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Moreno-Pérez, Andrés, León-Ramírez, Sánchez-Payá, Gil, Merino.

Drafting of the manuscript: Moreno-Pérez, Andrés, León-Ramírez, Sánchez-Payá, Gil, Merino.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Moreno-Pérez, Andrés, Sánchez-Payá.

Supervision: León-Ramírez, Boix, Gil, Merino.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Moreno-Pérez reported consulting and speaking fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck Sharp & Dohme, and Novo Nordisk, all outside the submitted work. No other disclosures were reported.

1. Liang W, Liang H, Ou L, et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1081-1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033

2. Steinberg E, Balakrishna A, Habboushe J, Shawl A, Lee J. Calculated decisions: COVID-19 calculators during extreme resource-limited situations. *Emerg Med Pract.* 2020;22(4)(suppl):CD1-CD5.

3. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST

ANEXO 3. Publicación número 3

Moreno-Pérez O[‡], Andres M[‡], Leon-Ramirez JM[‡], Sánchez-Payá J, Rodríguez JC, Sánchez R, García-Sevila R, Boix V, Gil J, Merino E. Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study. *Journal of Autoimmunity*. 2020; 114: 102523.

‡ Los autores comparten la primera autoría en este artículo.

Artículo Original

JOURNAL OF AUTOIMMUNITY. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102523

Categoría JCR: IMMUNOLOGY.

Índice de impacto JCR: 7,094 (2020); clasificación: 33 de 162, 1º cuartil.



Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study

Oscar Moreno-Pérez^{a,b,1}, Mariano Andres^{b,c,1}, Jose-Manuel Leon-Ramirez^{d,1}, José Sánchez-Payá^e, Juan Carlos Rodríguez^{f,g}, Rosario Sánchez^h, Raquel García-Sevila^d, Vicente Boix^{b,i}, Joan Gil^d, Esperanza Merino^{i,*}

^a Endocrinology and Nutrition Department, Alicante General University Hospital - Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^b Clinical Medicine Department, Miguel Hernández University, Elche, Spain

^c Rheumatology Department, Alicante General University Hospital Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^d Pneumology Department, Alicante General University Hospital - Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^e Preventive Department, Alicante General University Hospital - Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^f Microbiology Department, Alicante General University Hospital - Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^g Miguel Hernández University, Elche, Spain

^h Internal Medicine Department, Alicante General University Hospital - Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

ⁱ Unit of Infectious Diseases, Alicante General University Hospital - Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

COVID19 pneumonia
Tocilizumab
Mortality
Mechanical invasive ventilation
Case series

ABSTRACT

Objectives: To describe the clinical characteristics and predictors of major outcomes in patients treated with tocilizumab (TCZ) for severe COVID-19 pneumonia.

Patients and methods: Case series of all sequential patients with severe COVID-19 pneumonia treated with TCZ at an Academic Spanish hospital (March 12 - May 2, 2020). Clinical outcomes: death, length of hospital stay. An early clinical response to TCZ (48-72 h after the administration) was assessed by variations in respiratory function markers, Brescia COVID Respiratory Severity Scale (BCRSS), inflammatory parameters, and patients' and physicians' opinion. Associations were tested by multiple logistic regression.

Results: From a cohort of 236 patients, 77 patients treated with TCZ were included (median age 62 years (IQR 53.0–72.0), 64.9% were males), 42.9% had Charlson index ≥ 3 ; hypertension (41.6%), obesity (34.7%), and diabetes (20.8%).

Median follow-up was 83.0 days (78.0–86.5), no patient was readmitted. ICU admission was required for 42 (54.5%), invasive mechanical ventilation in 38 (49.4%) and 10 patients died (12.9% global, 23.8% at ICU admitted). After multivariate adjustment, TCZ response by BCRSS (OR 0.03 (0.01–0.68), $p = 0.028$), and Charlson index (OR 3.54 (1.20–10.44), $p = 0.022$) has been identified as independent factors associated with mortality. Median of hospital stay was 16.0 days (11.0–23.0); BCRSS, physician subjective and D-dimer response were associated with shorter hospitalization stay.

Conclusions: In a Mediterranean cohort, use of tocilizumab for severe COVID-19 show 12.9% of mortality. Early TCZ-response by BCRSS and low comorbidity were associated with increased survival. Early TCZ-response was related to shorter median hospital stay.

1. Introduction

Given the paucity of evidence to guide Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment, clinical trials are urgently needed and in the

meanwhile, to exploit available observational data can be crucial [1].

In COVID-19, significant lung damage is thought to be caused by an exaggerated immune response (a cytokine storm) that can progress to cardiovascular collapse, multiple organ dysfunction and death [2].

* Corresponding author. Alicante General University Hospital-ISABIAL. C/ Maestro Alonso s/n. CP 03010, Alicante, Spain.

E-mail addresses: omorenoperez@hotmail.es (O. Moreno-Pérez), drmarianoandres@gmail.com (M. Andres), jmleonr@hotmail.com (J.-M. Leon-Ramirez), sanchez_jos@gva.es (J. Sánchez-Payá), rodriguez_juadia@gva.es (J.C. Rodríguez), sanchez_rosmar@gva.es (R. Sánchez), raquelgsevila@gmail.com (R. García-Sevila), boix_vic@gva.es (V. Boix), joangilcarbonell@gmail.com (J. Gil), merino_luc@gva.es (E. Merino).

¹ These authors contributed to the manuscript equally and share first authorship.

Here, interleukin-6 (IL-6) likely plays a relevant role, so IL-6 blocking agents, such as tocilizumab (TCZ), could theoretically dampen the inflammatory cascade and improve clinical outcomes [3]. Although data in patients with COVID-19 remains very limited and conflicting, the Spanish Health Ministry (SHM) authorized and funded the emergency use of TCZ owing to the severe epidemic involving our country.

This study aims to describe the initial clinical experience with TCZ in patients with severe COVID-19 pneumonia and to determine the predictors of major outcomes in the follow-up.

2. Material and methods

2.1. Patients and study design

Retrospective cohort of the 306 patients admitted for COVID-19 pneumonia in a tertiary center from March 12 to May 2, 2020. Eighty-two (26.7%) patients were treated with TCZ according to the local protocol. The study population was categorized into two groups: maximum care (intensive care unit (ICU) and intubation as needed) and patients with limited therapeutic effort (LTE). The attending team agreed with the families the suitable approach for each individual, considering patients and disease characteristics (age, comorbidities, frailty, short pre-admission life expectancy, and extremely severe or advanced irreversible disease) and registered it in records. Antivirals, anti-inflammatories, and non-invasive ventilation were administered according to individual assessment. For this study, only maximum care population, 236 patients (77 with TCZ), was included in the analysis.

Antiviral treatment included hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and azithromycin. The COVID-19 clinical-team advised TCZ in case of rapid progression of respiratory failure, severe systemic inflammatory response (IL-6 > 40 pg/mL, ferritin > 1000 mg/L, C-reactive protein > 5 mg/dL, lymphocytes < 900 cells/mm³, lactate dehydrogenase > 300U/L and/or D-Dimers > 500 µg/mL) or significant radiological progression. TCZ dose: initial 600 mg, with a second or third dose (400 mg) in case of persistent or progressive disease; from March 30 onward, the SHM restricted TCZ to a single dose. If unsuccessful, individualized subsequently treatment with corticosteroids.

2.2. Variables and data collection

Data were extracted from electronic medical records of admissions and follow-up after discharge by phone calls.

2.2.1. Explanatory variables

The main explanatory variable of the present analysis was the early response to TCZ. However, no tools to assess response to TCZ in COVID-19 are available, as well as a proven timing to consider it. However, in COVID-19, reported median time from dyspnea onset to ARDS development is around 2.5 days [4]. Accordingly, the period up to 72 h after infusion was established the timing of interest by the authors. Similarly, clinical response to TCZ was defined as the absence of progression or improvement in respiratory function (response was defined as lower oxygen support requirements, and/or breathing rate), inflammatory parameters (response was reductions in two or more of C-reactive protein, ferritin, lactate dehydrogenase and D-dimers), as well as referred by the patient and the responsible physician, according to clinical records. Combinations of respiratory and inflammatory response (either or both of them) were also explored. Moreover, Brescia COVID Respiratory Severity Scale (BCRSS) [5] was also applied; a reduction or no changes in the score 72 h after TCZ infusion defined the positive response.

2.2.2. Outcomes

1) All-cause mortality (either in-hospital or after discharge) and associated factors. 2) The impact of an early clinical response to TCZ in

hospital and ICU stay. 3) Evaluate safety of TCZ therapy.

Cause of death were registered

2.3. Statistical analysis

Categorical and continuous variables are given as frequencies (percentages) and as median (interquartile range), respectively. Patients treated and not treated with TCZ were compared by Mann-Whitney's U, chi-squared and Fisher's exact tests.

For logistic regression, for the following variables, standard categorizations were followed: estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m² (by CKD-EPI formula), oximetry < 94% [6], CURB65 Severity Score for Community-Acquired Pneumonia ≥ 3 [7], systolic and diastolic blood pressures < 100 and 60 mmHg, respectively, heart rate > 100bpm and respiratory rate > 24 rpm.

Cumulative incidences of outcomes for each explanatory variable were registered. The final date of follow up was June 9, 2020, unless censored. Associations were evaluated by chi-squared test. Multiple logistic regression models were built to explore risk factors at presentation associated with subsequent mortality; odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95%CI) were estimated. Variables were included as covariates if shown associations in simple models with p-values below 0.100. The model was considered valid if the patients not included, due to losses in the collection of variables, were less than 20% of the study population. Some covariates could be excluded in case of been highly correlated, > 20% of missing values or number of events was too small to calculate odds ratios. IBM SPSS Statistics v25 (Armonk, NY) was used for analyses. P < 0.050 defined statistical significance.

HGUA-ISABIAL ethics committee approved the study (expedient no. 200145); being a retrospective study, informed consent from patients was not required.

3. Results

3.1. General characteristics of the study population

Seventy-seven patients (32.6% of the maximum care cohort with severe pneumonia) were treated with TCZ with a median age of 62 years (53.0–72.0), 64.9% were males and 42.9% had a Charlson index ≥ 3. Table 1 shows the general comparative characteristics of TCZ and non-TCZ subpopulations. These subpopulations were similar in age, gender, comorbidities, and usual care (hydroxychloroquine 98.7% vs 92.5%, plus azithromycin 76.6% vs 70.3%, respectively). However, TCZ-subpopulation clearly differed at admission in fever and dyspnea as clinical presentation features, worse respiratory function, higher inflammatory parameters, more frequent extensive lung opacities, and lower lymphocytes count, all indicators of a more severe disease. It is not surprising therefore, the lower mortality rate (3/159, 1.9%) and shorter length of hospitalization stay (5 days (7–9)) (both p = 0.0001), in non-TCZ against TCZ subpopulation (see below).

In TCZ-subpopulation, at admission, 90.9% of patients were febrile, 68.4% had dyspnea, with a median (IQR) oximetry of 93.0% (89.0–95.3) at room air. In the chest X-rays, 34.2% showed opacities with involvement greater than 50% of the lung surface.

TCZ was administered a median of 10.0 days (7.5–12.0) after disease onset, and 2.0 days (1.0–4.0) after admission. Median of hospital stay was 16.0 days (11.0–23.0). At the time of analysis, two patients remained hospitalized (one at ICU), and cumulative follow-up was 83.0 days (78–86.5). No readmissions occurred in those treated with TCZ, and no patient was lost to follow-up.

Forty-two patients (54.5% of the TCZ-cohort) were admitted at ICU, median stay of 12.0 days (7.0–23.0); 38 (49.4%) required invasive mechanical ventilation (IMV) for a median of 8.0 days (6.0–15.0), 44.7% of them (17) along with the administration of TCZ. Two patients were transferred from other centers under IMV, so TCZ was administered afterwards.

Table 1

Comparison of general characteristics of the study population according to having been treated with TCZ.

	Population without TCZ [n = 159]	TCZ subpopulation [n = 77]	p
Demographics			
Age (median), years	57.0 (44.0–70.0)	62.0 (53.0–72.0)	.061
Males, %	57.2 (91/159)	64.9 (50/77)	.258
Nosocomial, %	3.8 (6/159)	2.6 (2/76)	.652
Long-term care resident, %	0.6 (1/159)	0.0 (0/77)	.486
Health professional, %	11.9 (19/159)	11.7 (9/77)	.954
Comorbidities			
Hypertension, %	40.3 (64/159)	41.6 (32/77)	.848
Diabetes, %	16.4 (26/159)	20.8 (16/77)	.552
Body mass index, kg/m ²	27.6 (24.2–31.6)	28.1 (25.0–32.2)	.348
Obesity, %	35.5 (54/152)	34.7 (26/75)	.899
Cardiovascular disease, %	8.2 (13/159)	7.8 (6/77)	.779
Chronic respiratory disease, %	16.5 (26/159)	14.3 (11/77)	.736
Immunosuppression, %	10.1 (16/159)	5.2 (4/77)	.203
Charlson comorbidity index	2 (0–4)	2.0 (1.0–3.0)	.662
Charlson index ≥ 3 , %	38.4 (61/159)	42.9 (33/77)	.509
10-years expected survival ^a	90.2 (53.4–98.3)	90.0 (74.0–95.9)	.264
Clinical Presentation			
Clinical duration, days ^b	7.0 (3.0–9.0)	7.0 (4.0–10.0)	.442
Fever, %	73.6 (117/159)	90.9 (70/77)	.002
Dry cough, %	64.8 (103/159)	68.4 (52/76)	.582
Wet cough, %	15.7 (25/159)	20.8 (16/77)	.336
Dyspnea, %	44.3 (70/158)	64.5 (49/76)	.004
Diarrhoea, %	25.6 (40/156)	35.1 (27/77)	.135
Confusion, %	6.4 (10/156)	6.6 (5/76)	1.000
Fatigue, %	41.7 (63/151)	54.7 (41/75)	.066
Myalgias-arthralgias, %	33.1 (51/154)	32.0 (24/75)	.866
Anosmia-dysgeusia, %	15.1 (23/152)	13.5 (10/74)	.746
Initial Assessment			
Oximetry at room air (%)	96.0 (94.0–98.0)	93.0 (89.0–95.3)	.000
PaO ₂ :FiO ₂ , mm Hg	361.9 (310.0–442.0)	307.0 (269.8–341.3)	.000
Respiratory rate, breaths/min	16.0 (16.0–18.0)	24.0 (17.0–32.0)	.000
Systolic BP, mmHg	132.0 (116.0–145.0)	127.0 (111.0–144.0)	.509
Diastolic BP, mmHg	82.0 (73.0–91.0)	74.0 (67.0–84.5)	.002
Heart rate, beats/min	96.0 (83.0–106.0)	95.0 (87.0–107.0)	.959
CURB65	0.0 (0.0–1.0)	1.0 (0.0–2.0)	.004
eGFR, ml/min/m ²	89.4 (70.0–90.0)	83.4 (68.9–90.0)	.326
eGFR < 60 ml/min/m ² , %	18.2 (29/159)	14.7 (11/75)	.498
Leukocytes, per mm ³	6410.0 (5065.0–8402.5)	6000.0 (4920.0–8290.0)	.445
Lymphocytes, per mm ³	1200.0 (860.0–1510.0)	860.0 (625.0–1055.0)	.000
C-reactive protein, mg/dL	4.0 (1.7–8.5)	11.0 (5.8–17.2)	.000
Procalcitonin, ng/mL	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.3)	.000
Ferritin, mg/L	551.0 (281.5–978.0)	1220.5 (532.3–2263.0)	.000
Lactate dehydrogenase, U/L	241.0 (202.0–317.0)	349.0 (275.8–441.0)	.000
D-dimers, mg/mL	0.6 (0.4–0.9)	0.8 (0.5–1.2)	.008
Interleukin 6, pg/mL	18.0 (8.0–34.0)	66.5 (31.3–158.0)	.000
Troponin T, ng/L	7.0 (5.0–14.3)	10.0 (6.0–17.0)	.022
Brain natriuretic peptide, pg/mL	64.0 (23.0–191.0)	104.0 (33.0–320.5)	.161
Creatine phosphokinase, U/L	79.0 (51.5–137.5)	97.0 (64.0–152.5)	.064
Aspartate aminotransferase, U/L	30.0 (22.0–44.5)	43.5 (29.5–76.3)	.000
Alanine aminotransferase, U/L	26.0 (16.0–43.0)	34.5 (19.5–55.0)	.009
Opacities > 50% of lung surface on X-rays, %	8.2 (13/159)	34.2 (26/76)	< 0.01

Data shown as % unless specified otherwise. In bold, statistically significant differences.

^a 10-years expected survival derived from Charlson comorbidity index score.

^b Days of symptoms before admission. OR: odds ratio, 95%CI: 95% confidence interval.

One patient required extracorporeal membrane oxygenation support. In non-TCZ subpopulation six were admitted at ICU (3.8%), none required IMV.

Serious bacterial infections occurred in 14.2% of the cohort, 26.1%

of ICU patients, 7 ventilation-associated pneumonia (VAP) and 7 catheter-related bacteremia (three patients suffered both). The incidence of VAP was 14.6 per 1.000 days of intubation. No fungal infection was diagnosed.

3.2. Mortality and associated factors

Overall mortality was 12.9% (10/77), occurring a median of 26 days (11.5–33.7) after symptoms onset, all at ICU and under invasive mechanical ventilation requirements. Kaplan-Meier survival function is represented in Fig. S1 (supplementary material). Three were COVID-19 related, six VAP, and one due to a difficult intubation-related cardiac arrest. Timing of IMV showed no difference in regards of mortality (23.5% in early IMV versus 26.3% in late IMV, $p = 1.000$).

Table 2 shows the associations between mortality and clinical features at admission in the TCZ-subpopulation. Baseline predictors of mortality were PaO₂:FiO₂, CURB65 score ≥ 3 and LDH; whereas Charlson index, confusion, and D-dimer, were close to statistical significance, and were also included in the multivariate model.

Table S1 (supplementary material) shows the associations between mortality and TCZ early response. BCRSS scale (51/77, 65.8%) was the only response assessment found associated with a lower mortality risk (OR (95% CI) 0.14 (0.03–0.74), $p = 0.021$). Neither combined response (respiratory function, inflammatory, or both), patient and physician subjective response, or their individual parameters, were predictors of survival.

After multivariate adjustment (Fig. 1), TCZ response by BCRSS (OR 0.03 (0.01–0.68), $p = 0.028$), and Charlson index (OR 3.54 (1.20–10.44), $p = 0.022$) has been identified as independent factors associated with mortality. The inclusion of age and confusion (not included in the initial model due to the number of cases lost), do not modify the independent association between mortality and comorbidity – Charlson index; BCRSS response remained protective with a trend towards significance (adjusted OR 0.039, $p = 0.06$). Regarding response to TCZ according to the BCRSS score, there were no differences in terms of clinical and imaging features at presentation, length of days from disease onset to admission or to TCZ administration, and in number of TCZ doses used.

The logistic regression analysis was not able to define predictive features of BCRSS - TCZ response. Some variables show trends towards significance, such as the presence of a PaO₂:FiO₂ < 300 mmHg (OR 0.43 (0.16–1.17) $p = 0.09$) or oximetry at room air < 94% (OR 0.37(0.12–1.17) $p = 0.093$, as poor response factors, and a longer clinical course, defined as a longer time between the onset of COVID-19 symptoms and the need to establish treatment with TCZ (OR 1.14 (0.97–1.33) $p = 0.091$), as a factor that favors the response.

3.3. Early clinical response to TCZ and length of hospital and ICU stay

BCRSS score response, physician subjective response, and D-dimer response were associated with shorter hospitalization stay in surviving patients (Fig. 2); with patient subjective response near to the significance. Also, a decrease in the BCRSS score or D-dimer 72 h after TCZ infusion (Spearman's Rho +0.417 ($p < 0.0001$) and +0.303 ($p = 0.016$), respectively) were correlated with a shorter mean stay.

The rest of evaluated responses (combined or individual) showed no differences in hospital stay. The inclusion in the analysis of patients with fatal outcome entailed no changes in the length of stay in relation to BCRSS score ($p = 0.014$) or patient subjective response ($p = 0.054$), whereas D-dimer response remained close to the significance ($p = 0.080$) and physician subjective response loss the significance ($p = 0.649$). There was no differences in ICU stay depending on all assessed TCZ-responses. Timing of IMV showed no impact in ICU stay ($p = 0.639$), length of IMV ($p = 0.458$) or hospital stay ($p = 0.779$).

Table 2
Mortality outcome and predictors at admission.

	TCZ subpopulation (n = 77)	OR (95%CI)	p
Demographics			
Age		1.04 (0.97–1.09)	.235
Gender			
- Females	2/27 (7.4)	1.00 (ref)	-
- Males	8/50 (16.0)	2.38 (0.47–12.1)	.296
Nosocomial case			
- No	9/75 (12.0)	1.00 (ref)	-
- Yes	1/2 (50.0)	7.22 (0.41–125.87)	.175
Long-term care resident			
- No	10/77(13.0)	NC	-
- Yes	0/0 (0.0)		
Health professional			
- No	10/68 (14.7)	NC	-
- Yes	0/9 (0.0)		
Comorbidities			
Hypertension			
- No	5/45 (11.1)	1.00 (ref)	-
- Yes	5/32 (15.6)	1.48 (0.39–5.61)	.563
Diabetes			
- No	6/61 (9.8)	1.00 (ref)	-
- Yes	4/16 (25.0)	3.06 (0.75–12.53)	.121
Obesity			
- No	6/49 (12.2)	1.00 (ref)	-
- Yes	3/26 (11.5)	0.94 (0.21–4.09)	.929
Cardiovascular disease			
- No	6/71 (8.4)	1.00 (ref)	-
- Yes	2/6 (33.3)	4.17 (0.62–27.77)	.140
Chronic respiratory disease			
- No	9/66 (13.6)	1.00 (ref)	-
- Yes	1/11 (9.1%)	0.61 (0.07–5.37)	.657
Immunosuppression			
- No	10/73 (13.7)	NC	-
- Yes	0/4 (0.0)		
Charlson index			
- < 3	4/44 (9.1)	1.00 (ref)	-
- ≥ 3	6/33 (18.2)	2.22 (0.57–8.62)	.248
10-years expected survival^a			
- ≥ 90%	3/38 (7.9)	1.00 (ref)	-
- < 90%	6/36 (16.7)	2.33 (0.54–10.14)	.258
Clinical Presentation			
Clinical duration^b			
- ≥ 7	4/40 (10.0)	1.00 (ref)	-
- < 7	6/37 (16.2)	0.57 (0.15–2.22)	.421
Fever			
- No	0/7 (0)	NC	-
- Yes	10/70 (14.3)		
Dry cough			
- No	1/25 (4.0)	1.00 (ref)	-
- Yes	9/52 (17.3)	4.81 (0.57–40.39)	.148
Wet cough			
- No	8/61 (13.1)	1.00 (ref)	-
- Yes	2/16 (12.5)	0.95 (0.18–4.96)	.948
Dyspnea			
- No	3/28 (10.7)	1.00 (ref)	-
- Yes	7/49 (14.3)	1.33 (0.32–5.64)	.696
Diarrhoea			
- No	7/50 (14.0)	1.00 (ref)	-
- Yes	3/27 (11.1)	0.77 (0.18–3.25)	.720
Confusion			
- No	8/72 (11.1)	1.00 (ref)	-
- Yes	2/5 (40.0)	5.25 (0.76–36.33)	.093
Fatigue			
- No	3/34 (8.8)	1.00 (ref)	-
- Yes	7/41 (17.1)	2.13 (0.51–8.96)	.303
Myalgias-arthralgias			
- No	6/51 (11.8)	1.00 (ref)	-
- Yes	4/24 (16.7)	1.50 (0.38–5.91)	.562
Anosmia-dysgeusia			
- No	9/64 (14.1)	1.00 (ref)	-
- Yes	1/10 (10.0)	0.68 (0.08–6.02)	.728
Initial Assessment			
Oximetry at room air			

Table 2 (continued)

	TCZ subpopulation (n = 77)	OR (95%CI)	p
- ≥ 94%	2/25 (8.0)	1.00 (ref)	-
- < 94%	8/49 (16.3)	2.24 (0.44–11.47)	.332
PaO₂:FiO₂			
- ≥ 300	2/47 (4.3)	0.98 (0.98–0.99)	.007
- < 300	8/29(27.6)	8.57 (1.67–43.91)	.010
Respiratory rate			
- ≤ 24	2/16 (12.5)	1.00 (ref)	-
- > 24	4/25 (16.0)	1.33 (0.21–8.28)	.758
Systolic BP			
- ≥ 100	8/68 (11.8)	1.00 (ref)	-
- < 100	2/5 (40.0)	5.00 (0.72–34.63)	.103
Diastolic BP			
- ≥ 60	9/65 (13.8)	1.00 (ref)	-
- < 60	1/8 (12.5)	0.89 (0.09–8.11)	.917
Heart rate			
- ≤ 100	6/48 (12.5)	1.00 (ref)	-
- > 100	4/26 (15.4)	1.27 (0.33–4.99)	.729
CURB65			
- < 3	2/31 (6.5)	1.00 (ref)	-
- ≥ 3	4/6 (66.7)	29.00 (3.15–267.37)	.003
eGFR			
- ≥ 60	7/64 (10.9)	1.00 (ref)	-
- < 60	3/11 (27.3)	3.05 (0.65–14.27)	.156
Leukocytes			
-		1.00 (1.00–1.00)	.127
Lymphocytes			
-		.99 (.99–1.01)	.201
C-reactive protein			
-		1.03 (0.96–1.11)	.393
Procalcitonin			
-		.88 (0.36–2.14)	.777
Ferritin			
-		1.00 (0.99–1.00)	.415
Lactate dehydrogenase			
-		1.01 (1.00–1.01)	.034
D-dimers			
-		1.06 (0.99–1.13)	.090
Interleukin 6			
-		0.99 (0.98–1.01)	.294
Troponin T			
-		1.01 (0.97–1.05)	.598
Brain natriuretic peptide			
-		1.00 (0.99–1.01)	.884
Creatine phosphokinase			
-		0.99 (0.99–1.01)	.562
Aspartate aminotransferase			
-		.99 (.973–1.01)	.489
Alanine aminotransferase			
-		0.99 (0.97–1.01)	.477
Opacities of lung surface on			
X-rays			
- ≤ 50%	4/52 (7.6)	1.00 (ref)	-
- > 50%	5/25 (20.0)	2.35 (0.61–9.02)	.213

Data shown as n (%) unless specified otherwise. For units of the variable, please refer to Table 1. In bold, statistically significant differences.

^a 10-years expected survival derived from Charlson comorbidity index score.

^b Days of symptoms before admission. OR: odds ratio, 95%CI: 95% confidence interval, NC: not calculable.

4. Discussion

This was a middle-aged and high-comorbidity population, with severe COVID-19 pneumonia and rapid respiratory aggravation and raised inflammatory markers. Patients were treated with TCZ an average of 10 days since disease onset, and followed a median of 83 days. Overall mortality was 12.9% (23.8% in ICU), and 49.4% patients required IMV. A TCZ response at 72 h defined by BCRSS as predictor of favorable evolution and Charlson index as poor outcome, were independent associated with mortality, and probably are able to predict survival. Response to TCZ at 72 h, as defined by BCRSS score, physician's opinion and D-dimers, were associated with a shorter hospital stay in surviving patients.

Our mortality rate results contrast with previous reports. In the largest series published outside of China, 21.0% of 2653 patients analyzed died [8]. In China, Zhou et al. [9] reported 28.2% mortality in 191 patients, while in other series, in younger and milder populations, rates were 11.0–11.7% [10,11]. ICU data are even more remarkable, with mortality of 45.0–61.5% [12,13]; 81–97% in patients on IMV [9,13], though in USA 24.5% is reported [8]. Despite potential confounders and different populations, 12.9% mortality (26.3% in IMV)

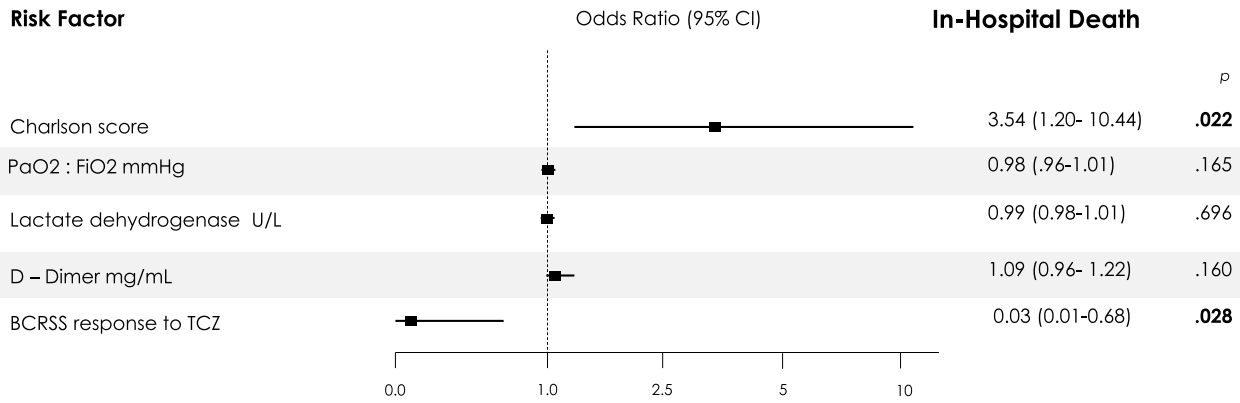


Figure legend. The 95% confidence intervals (CIs) of the odds ratios have been adjusted for multiple testing. 14 lost cases, 63 patients included in the analysis. R2 models: 0.62 for mortality. BCRSS respiratory score response to TCZ, defined as the absence of progression or improvement in the score 72 hours after the infusion of TCZ.

Fig. 1. Predictors of In-Hospital Death from Multivariable Logistic-Regression Analysis. Figure legend. The 95% confidence intervals (CIs) of the odds ratios have been adjusted for multiple testing. 14 lost cases, 63 patients included in the analysis. R2 models: 0.62 for mortality. BCRSS respiratory score response to TCZ, defined as the absence of progression or improvement in the score 72 h after the infusion of TCZ.

reported here in TCZ-treated severe pneumonia seems lower than expected in patients with severe pneumonia and clinical progression. Despite questioned use [14], most patients received hydroxy-chloroquine and azithromycin without significant complications.

In order to contextualize our findings, it is important to consider three basic aspects of the COVID-19 approach, dealing with indication, elective candidates, and predicts of response and outcomes.

First, TCZ indication in severe pneumonia due to COVID-19. There is no solid evidence at the expense of randomized clinical trials for TCZ use in severe COVID-19, and the benefit-risk ratio of using an immunomodulatory agent in an acute infectious disease remains a matter of debate [15]. While trials are ongoing, extrapolating from clinical experience may benefit the multidisciplinary teams caring for patients with severe COVID-19.

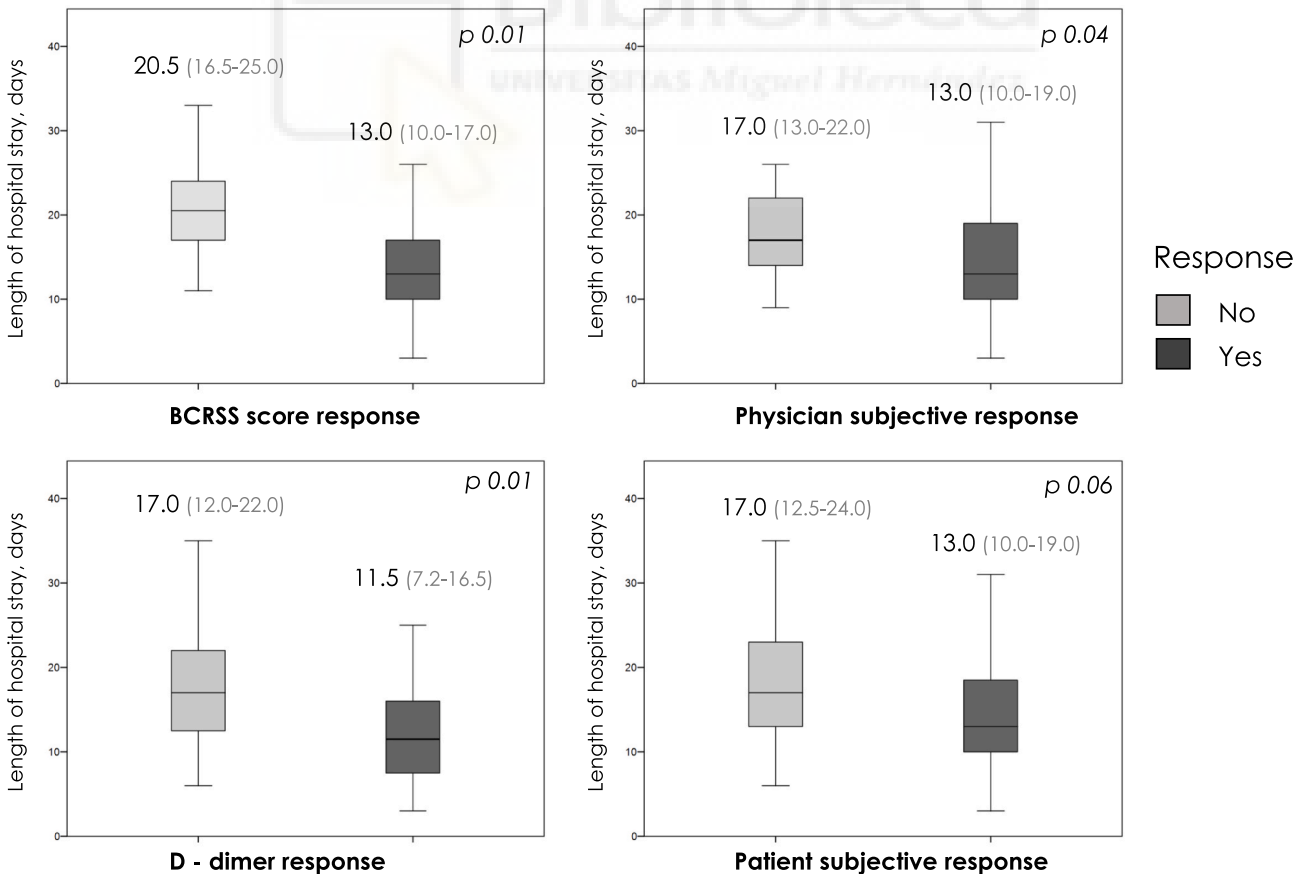


Fig. 2. Early clinical response to tocilizumab and length of hospital stay. Figure legend. Boxplot represents the degree of dispersion of the length of hospital stay, horizontal line denote the median. Length of hospital stay between responders a non-responders were compared by Mann-Whitney's U. BCRSS, Brescia COVID Respiratory Severity Scale.

Five case series have reported use of TCZ in COVID-19. Xu et al. [16] reported 21 patients – four critical and 17 severe (two required intubation and one non-invasive ventilation), 90.5% were discharged after 13.5 days without serious adverse events; no deaths were registered. Luo et al. [17] published the clinical outcomes of 15 patients a week after TCZ treatment (seven critical, six severe, two moderate), with three deaths (15.7%; 46% in critical), two disease aggravation, and 10 (52%) with a rapid response (9 clinical stabilization and one clinical improvement). Alattar et al. [18] reported 25 patients, 36% achieved primary outcome (discharge alive from ICU by day 14), with a mortality rate of 12% and 52% were still in ICU. Toniati et al. [19] published the clinical outcomes of 100 patients (43 in ICU) at 10 days, 69 with a rapid improvement, 8 stabilized and a mortality rate of 20% (24% in ICU). According to our results, this series also described a rapid clinical improvement in the first 24–72 h in 58% of the cases that received TCZ. Unfortunately, long-term outcome is not reported. And recently, Capra et al. [20] have provided a comparative between standard care (26 patients) and TCZ plus standard care (62 patients) in non-ICU severe COVID-19 pneumonia. Patients receiving TCZ showed significantly greater survival rate as compared to control patients (hazard ratio for death, 0.035 (0.004–0.347), adjusting for age, comorbidities and PCR; however, selection bias and unknown outcome (62.9% TCZ-patients were still hospitalized), limit the study.

Regarding safety, no TCZ-related severe events occurred in the present study. Secondary or hospital-acquired infections is a major concern, suffered by 5.1%–38.9% Chinese patients, and by 4.8%–27.4% of patients in Western countries. However, data are significantly biased by limited follow-up in these series, especially for those patients admitted at ICU [21]. In our long-term follow-up cohort, and taking into account the aforementioned limitations, infection incidence was intermediate with respect to the western series [22–24]. Detected causal microorganisms were the usual at our center, and no fungal or opportunistic infections occurred, unlike other series [10,13,24,25]. Finally, VAP incidence (14.6 per 1.000 days of intubation) was similar to the local ICU registry from 2018 (16.7; 95%CI 13.1–20.0) and was responsible for late mortality. Prophylaxis of hepatitis B reactivation was used as needed. Despite several shortcomings, our low mortality rate and TCZ safety, combined with reported data by others authors, reinforces the rationale for TCZ use in COVID-19 pneumonia.

Second, which patients are candidates for TCZ therapy?. Given the high frequency of non-severe presentations, intensive interventions such as TCZ should be reserved for selected patients (i.e. those with poor prognostic factors or worsening diseases). Nonetheless, except for advanced age, elevated body mass index, and comorbid conditions, robust prognostic factors in COVID-19 are lacking [26], especially for the TCZ-treated population.

In the present study, patients treated with TCZ were indeed different at time of admission, with fever and dyspnea as prominent presentation features, worse respiratory function, higher inflammatory parameters, more severe lymphopenia and more extensive lung opacities. Thus, all indicators of a more severe disease, translating into higher mortality and longer average stay. Remarkably, without differences in age, gender, and comorbidities compared to global cohort.

The severe disease occurring in these patients may suggest a cytokine release syndrome (CRS), though how to diagnose it in COVID-19 is debatable. Experience with immunotherapy-triggered CRS suggests that TCZ should be restricted to severe cases [15]. This principle is probably not shared by viral infections, such as COVID-19, in which a timely intervention in at milder stages may prevent progression. Here, TCZ was administered at detection of worsening, a median of two days after admission. This early use could explain the reduced total and ICU mortality rates; Capra et al. reported data [20] using TCZ within 4 days from admission, thus reinforcing this hypothesis. Also, our data suggest that in patients with a worse respiratory status, the administration of TCZ along with the establishment of IMV seems an effective approach, with similar results in length of IMV, average stay in hospital and final

outcome.

And third, predictive baseline factors of fatal outcome and assessment of TCZ response. In the present case series of severe COVID-19 pneumonia treated with TCZ, baseline clinical status, opacities extension or inflammatory markers could not discriminate subgroups of worse evolution.

In the absence of validated scales for TCZ response in COVID-19, a reasonable approach is using an objective early response from combining different clinical and analytical parameters, and testing their capacity of predicting lower mortality. However, neither combined response (respiratory function, inflammatory, or both), patient and physician subjective response, or their individual parameters, were useful predictors. The absence of statistical significance translates that they are not adequate response parameters, at least in the short term, to assess the patient's evolution. It is a complex disease, with a pathophysiology not completely clarified, such as genetic components and virus-host relationship, that probably hides unknown prognostic markers. Only TCZ response at 72 h defined by BCRSS, applied retrospectively, was associated with a lower mortality risk in univariate analysis, and this association persists after adjustment for other confounders.

BCRSS is a COVID Respiratory Severity Scale (BCRSS 0 to 8, with higher scores indicating higher severity), recently published [5], and employed as an improvement outcome measure in acute respiratory distress syndrome related to COVID-19 pneumonia [19]. BCRSS is an objective respiratory scale, which takes into account not only respiratory function, but also the type and ventilatory support maneuvers required. The scale simplifies the clinical summary of a patient's status, and allows clinicians to compare among patients and to track the evolution of a patient's respiratory severity over time. To note, the grade of inflammation is not taken into account in BCRSS, that, together with the integrated approach of the scale (respiratory function - ventilatory support), could explain the absence of association with survival of other responses evaluated.

Our findings place comorbidity as an independent mortality factor, downplaying the role of age in the TCZ subpopulation. These results replicate the findings in community-acquired pneumonia (CAP), whereas age itself was reported to not contribute to CAP mortality until 80 years of age if patients have at least one comorbidity [27].

Regarding inflammatory issues, having routine (ferritin, LDH, CPR, D-dimer) and non-routine markers (IL-6, other cytokines) evolution during disease duration and confronting to daily clinical evaluation, would be of great value in predicting CRS, risk stratification and prognosis [15]. However, at present, no cut-off value has yet been proposed for any of these markers. A previous cohort study suggested that IL-6 levels were significantly elevated in COVID-19 patients but varied considerably among both ICU and non-ICU patients [28]. However, according to our series and other reports [15,29,30], in patients treated with TCZ, IL-6 levels at presentation are not associated with differences in subsequent mortality. Thus, IL-6 measurement may be an indispensable part of the grading system or to favors using anti-inflammatory agents, but apparently is not able to predict further outcomes once the treatment is begun.

In TCZ treated patients, the absence of impact of the basal inflammatory parameters, including IL-6 and CRP, and of the inflammatory response 72 h after the administration of TCZ, calls into question the exclusive indication of TCZ based on these parameters, as postulated by some authors [15]. However, reduction in serum levels might not translate in improvement of inflammation in targeted organs such as the lungs, or the response there may occur later. The present results likely support this interpretation.

The effect of an early TCZ-response on the length of hospital admission stay is a relevant issue that has not been reported in the literature. The evaluation of TCZ-response impact in admission stay from different perspectives, showed a median reduction in 7.5 days for BCRSS response, 5 days for D-dimer response and 4 days for physician

subjective response.

The optimal timing of TCZ during the disease course remains undefined. Considering current knowledge about COVID-19 course, antivirals and immune boosters should be initiated promptly after symptom onset, whereas immunosuppressants should be administered at the very start of the cytokine storm. A disease severity grading system, based on prognostic factors with impact on mortality rate, may provide an objective tool to assess the most appropriate timing to initiate TCZ treatment. Unfortunately, our data is unable to identify baseline prognostic factors, capable of predicting a fatal outcome in these patients.

Some limitations, as lacking a control group, the clinical, observational, and the retrospective nature of the study and the absence of validated TCZ response scores for COVID-19, must be acknowledged. The evaluation of TCZ response by objective data, exhaustive revision of records and almost three months of censored time, is likely to ameliorate these shortcomings. It is possible that 48–72 h is not the correct timeframe to evaluate response to TCZ, nonetheless, in COVID-19, reported median time from dyspnea onset to ARDS development is around 2.5 days [4], and also 72 h was chosen as is a crucial time to predict outcomes and modulate the use of antibiotics in other infection diseases, such as CAP [31,32], therefore it seems a more than reasonable approach. Also, the long follow-up time, that comprises mortality and hospital stay, allows having, from our perspective, a complete assessment of the impact of TCZ in the clinical course of COVID-19. Although BCRSS score was applied retrospectively, the tool was designed to guide treatment decisions in clinical practice [5]; despite this, was successfully identified as an independent predictor of survival. To gauge the impact in disease course in early response, we performed a separate analysis considering TCZ initiation along with intubation, with similar findings.

In summary, this experience provides the second largest series of patients with severe COVID-19 pneumonia treated with TCZ, but the one with the longest follow-up, six-fold the current published series. In severe COVID-19 pneumonia, use of TCZ was associated with low mortality, even in those under IMV, and no major safety concerns. Low comorbidity and TCZ early response defined by BCRSS are associated with increased survival, confirming that this tool is helpful to follow COVID-19 patients treated with TCZ. Finally, an early TCZ response was related to shorter median hospital stay. These findings must be replicated in other long-term observational studies and ongoing clinical trials, but combined data reinforces the rationale for TCZ use in COVID-19 pneumonia.

Declaration of competing interest

MA declares speaking fees from Roche Pharma (< 10,000\$).

Acknowledgments

COVID multidisciplinary team: Santos Asensio, Cleofé Fernandez, Alfredo Candela, M^a del Mar García, Ignacio Gayá, José M. Ramos, Sergio Reus, Paloma Ruiz, Diego Torrús, Pilar Gonzalez-De-La-Aleja, Violeta Esteban, M^a del Mar García-Mullor, Mar Blanes, Jaime Guijarro, José Carlos Pascual, Iris Gonzalez, Pedro Sanso, Jaime Javaloy, Clara Llopis, Olga Coronado, Esther García, Gonzalo Rodríguez, Paola Melgar, Mariano Franco, Félix Lluís, Carmen Zaragoza, Cándido Alcaraz, Ana Carrión, Celia Villodre, Emilio Ruiz de la Cuesta, Cristina Alenda, Francisca Peiró, María Planelles, Laura Greco, Sandra Silvia, Antonio Francia, Iván Verdú, Juan Sales, Ana Palacios, Hortensia Ballester, Antonio García-Valentín, Marta Márquez, Eva Canelo, Andrea Juan, Elena Vives, Andrea Revert, Gonzalo Fuente, Ester Nofuentes, Carolina Mangas, Eva Vera, Alicia Ferradas, Isabel Rimen, Helena López, Cristian Herrera, Beatriz López, Marina Morillas, Vanesa Rodríguez, Mercedes Khartabi, Mario Giménez, Ernesto Tovar, Estela Martínez, Lucia Medina, Sandra Baile, Carlos Salazar, Norma Guerra, Sarai Moliner, M^c Carmen López, Blanca Figueres.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102523>.

Funding section

There are no sources of financing.

Transparency declarations section

MA declares speaking fees from Roche Pharma (< 10,000\$).

References

- [1] A. Bhimraj, R.L. Morgan, A.H. Shumaker, V. Lavergne, L. Baden, V.C.-C. Cheng, K.M. Edwards, R. Gandhi, W.J. Muller, J.C. O'Horo, S. Shoham, M.H. Murad, R.A. Mustafa, S. Sultan, Y. Falck-Ytter, Infectious diseases society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19, *Clin. Infect. Dis.* (2020), <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>.
- [2] C. Zhang, Z. Wu, J.-W. Li, H. Zhao, G.-Q. Wang, Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality, *Int. J. Antimicrob. Agents* 55 (2020) 105954, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
- [3] J.M. Sanders, M.L. Monogue, T.Z. Jodlowski, J.B. Cutrell, Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review, *J. Am. Med. Assoc.* (2020), <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
- [4] R.R. Razonable, K.M. Pennington, A.M. Meehan, J.W. Wilson, A.T. Froemming, C.E. Bennett, A.L. Marshall, A. Virk, E.M. Carmona, A collaborative multi-disciplinary approach to the management of coronavirus disease 2019 in the hospital setting, *Mayo Clin. Proc.* 95 (2020) 1467–1481, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.010>.
- [5] A. Duca, S. Piva, E. Focà, N. Latronico, M. Rizzi, Calculated decisions: brescia-COVID respiratory severity scale (BCRSS)/Algorithm, *Emerg. Med. Pract.* 22 (2020) CD1–CD2.
- [6] ARDS Definition Task Force, V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson, N.D. Ferguson, E. Caldwell, E. Fan, L. Camporota, A.S. Slutsky, Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition, *J. Am. Med. Assoc.* 307 (2012) 2526–2533, <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
- [7] J.D. Chalmers, A. Singanayagam, A.R. Akram, P. Mandal, P.M. Short, G. Choudhury, V. Wood, A.T. Hill, Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis, *Thorax* 65 (2010) 878–883, <https://doi.org/10.1136/thx.2009.133280>.
- [8] S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan, J.M. Crawford, T. McGinn, K.W. Davidson, the Northwell COVID-19 Research Consortium, D.P. Barnaby, L.B. Becker, J.D. Chelico, S.L. Cohen, J. Cookingham, K. Coppa, M.A. Diefenbach, A.J. Dominello, J. Duer-Hefe, L. Falzon, J. Gitlin, N. Hajizadeh, T.G. Harvin, D.A. Hirschwerk, E.J. Kim, Z.M. Kozel, L.M. Marrast, J.N. Mogavero, G.A. Osorio, M. Qiu, T.P. Zanos, Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area, *J. Am. Med. Assoc.* (2020), <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- [9] F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. Wang, B. Song, X. Gu, L. Guan, Y. Wei, H. Li, X. Wu, J. Xu, S. Tu, Y. Zhang, H. Chen, B. Cao, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet* 395 (2020) 1054–1062, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- [10] N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, Y. Qiu, J. Wang, Y. Liu, Y. Wei, J. Xia, T. Yu, X. Zhang, L. Zhang, Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, *Lancet* 395 (2020) 507–513, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- [11] K. Liu, Y.-Y. Fang, Y. Deng, W. Liu, M.-F. Wang, J.-P. Ma, W. Xiao, Y.-N. Wang, M.-H. Zhong, C.-H. Li, G.-C. Li, H.-G. Liu, Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province: Chinese Med J 133 (2020) 1025–1031, <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>.
- [12] Z. Wu, J.M. McGoogan, Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention, *J. Am. Med. Assoc.* 323 (2020) 1239, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- [13] X. Yang, Y. Yu, J. Xu, H. Shu, J. Xia, H. Liu, Y. Wu, L. Zhang, Z. Yu, M. Fang, T. Yu, Y. Wang, S. Pan, X. Zou, S. Yuan, Y. Shang, Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study, *Lancet Respir Med* 8 (2020) 475–481, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- [14] COVID-19 Treatment Guidelines Panel, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National institutes of Health, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>, Accessed date: 16 June 2020.
- [15] B. Liu, M. Li, Z. Zhou, X. Guan, Y. Xiang, Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmun.* 111 (2020) 102452, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>.

- [16] X. Xu, M. Han, T. Li, W. Sun, D. Wang, B. Fu, Y. Zhou, X. Zheng, Y. Yang, X. Li, X. Zhang, A. Pan, H. Wei, Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117 (2020) 10970–10975, <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
- [17] P. Luo, Y. Liu, L. Qiu, X. Liu, D. Liu, J. Li, Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience, *J. Med. Virol.* 92 (2020) 814–818, <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>.
- [18] R. Alattar, T.B.H. Ibrahim, S.H. Shaar, S. Abdalla, K. Shukri, J.N. Daghfal, M.Y. Khatib, M. Aboukamar, M. Abukhattab, H.A. Alsoub, M.A. Almaslamani, A.S. Omrani, Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019, *J. Med. Virol.* jmv (2020) 25964, <https://doi.org/10.1002/jmv.25964>.
- [19] P. Toniati, S. Piva, M. Cattalini, E. Garrafa, F. Regola, F. Castelli, F. Franceschini, P. Airò, C. Bazzani, E.-A. Beindorf, M. Berlendis, M. Bezzi, N. Bossini, M. Castellano, S. Cattaneo, I. Cavazzana, G.-B. Contessi, M. Crippa, A. Delbarba, E. De Peri, A. Faletti, M. Filippini, M. Filippini, M. Frassi, M. Gaggiotti, R. Gorla, M. Lanspa, S. Lorenzotti, R. Marino, R. Maroldi, M. Metra, A. Matteelli, D. Modena, G. Muioli, G. Montani, M.-L. Muiesan, S. Odolini, E. Peli, S. Pesenti, M.-C. Pezzoli, I. Pirola, A. Pozzi, A. Proto, F.-A. Rasulo, G. Renisi, C. Ricci, D. Rizzoni, G. Romanelli, M. Rossi, M. Salvetti, F. Scolari, L. Signorini, M. Taglietti, G. Tomasoni, L.-R. Tomasoni, F. Turla, A. Valsecchi, D. Zani, F. Zuccalà, F. Zunica, E. Focà, L. Andreoli, N. Latronico, Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy, *Autoimmun. Rev.* 19 (2020) 102568, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>.
- [20] R. Capra, N. De Rossi, F. Mattioli, G. Romanelli, C. Scarpazza, M.P. Sormani, S. Cossi, Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia, *Eur. J. Intern. Med.* 76 (2020) 31–35, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.009>.
- [21] S. Antinori, L. Galimberti, L. Milazzo, A.L. Ridolfo, Bacterial and fungal infections among patients with SARS-CoV-2 pneumonia, *Inf. Med.* 28 (2020) 29–36.
- [22] M. Arentz, E. Yim, L. Klaff, S. Lokhandwala, F.X. Riedo, M. Chong, M. Lee, Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state, *J. Am. Med. Assoc.* (2020), <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
- [23] H. Barrasa, J. Rello, S. Tejada, A. Martín, G. Balziskueta, C. Vinuesa, B. Fernández-Miret, A. Villagra, A. Vallejo, A. San Sebastián, S. Cabañas, S. Iribarren, F. Fonseca, J. Maynar, Alava COVID-19 study investigators, SARS-CoV-2 in Spanish intensive care units: early experience with 15-day survival in vitoria, *Anaesth Crit Care Pain Med* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.acepm.2020.04.001>.
- [24] V. Morena, L. Milazzo, L. Oreni, G. Bestetti, T. Fossali, C. Bassoli, A. Torre, M.V. Cossu, C. Minari, E. Ballone, A. Perotti, D. Mileto, F. Niero, S. Merli, A. Foschi, S. Vimercati, G. Rizzardini, S. Sollima, L. Bradanini, L. Galimberti, R. Colombo, V. Micheli, C. Negri, A.L. Ridolfo, L. Meroni, M. Galli, S. Antinori, M. Corbellino, Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy, *Eur. J. Intern. Med.* 76 (2020) 36–42, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.011>.
- [25] J. Prattes, T. Valentin, M. Hoenigl, E. Talakic, A.C. Reisinger, P. Eller, Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - a case report, *Med Mycol Case Rep* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2020.05.001>.
- [26] Y. Jamilloux, T. Henry, A. Belot, S. Viel, M. Fauter, T. El Jammal, T. Walzer, B. François, P. Sève, Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions, *Autoimmun. Rev.* 19 (2020) 102567, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>.
- [27] C.M. Luna, I. Palma, M.S. Niederman, E. Membriani, V. Giovini, T.L. Wiemken, P. Peyrani, J. Ramirez, The impact of age and comorbidities on the mortality of patients of different age groups admitted with community-acquired pneumonia, *Annals ATS* 13 (2016) 1519–1526, <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201512-848OC>.
- [28] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J. Xu, X. Gu, Z. Cheng, T. Yu, J. Xia, Y. Wei, W. Wu, X. Xie, W. Yin, H. Li, M. Liu, Y. Xiao, H. Gao, L. Guo, J. Xie, G. Wang, R. Jiang, Z. Gao, Q. Jin, J. Wang, B. Cao, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 395 (2020) 497–506, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [29] P. Sinha, M.A. Matthay, C.S. Calfee, Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* (2020), <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>.
- [30] S. Sciascia, F. Aprà, A. Baffa, S. Baldovino, D. Boaro, R. Boero, S. Bonora, A. Calcagno, I. Cecchi, G. Cinnirella, M. Converso, M. Cozzi, P. Crosasso, F. De Iaco, G. Di Perri, M. Eandi, R. Fenoglio, M. Giusti, D. Imperiale, G. Imperiale, S. Livigni, E. Manno, C. Massara, V. Milone, G. Natale, M. Navarra, V. Oddone, S. Osella, P. Piccioni, M. Radin, D. Roccatello, D. Rossi, Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19, *Clin. Exp. Rheumatol.* 38 (2020) 529–532.
- [31] A. Uranga, P.P. España, A. Bilbao, J.M. Quintana, I. Arriaga, M. Intxausti, J.L. Lobo, L. Tomás, J. Camino, J. Nuñez, A. Capelastegui, Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial, *JAMA Intern Med* 176 (2016) 1257–1265, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.3633>.
- [32] E.A. Halm, M.J. Fine, T.J. Marrie, C.M. Coley, W.N. Kapoor, D.S. Obrosky, D.E. Singer, Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines, *J. Am. Med. Assoc.* 279 (1998) 1452–1457, <https://doi.org/10.1001/jama.279.18.1452>.

ANEXO 4. Publicación número 4

Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, Asensio S, Sanchez R, Ruiz-Torregrosa P, Galan I, Scholz A, Amo A, González-delaAleja P, Boix V, Gil J; *COVID19-ALC research group*. Post-acute COVID- 19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *Journal of Infection* 2021; 82: 378-383.

Artículo Original

JOURNAL OF INFECTION. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004

Categoría JCR: *INFECTIOUS DISEASES*.

Índice de impacto JCR: 38,637 (2021); clasificación: 4 de 94, 1º cuartil.

Citado (PMID: 33450302) en 229 publicaciones (*acces pubmed* a fecha del 09 de marzo de 2023).



Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study

Oscar Moreno-Pérez^{a,b,1}, Esperanza Merino^{c,1,*}, Jose-Manuel Leon-Ramirez^d, Mariano Andres^{b,e}, Jose Manuel Ramos^{b,f}, Juan Arenas-Jiménez^g, Santos Asensio^d, Rosa Sanchez^h, Paloma Ruiz-Torregrosa^d, Irene Galan^d, Alexander Scholz^f, Antonio Amo^f, Pilar González-delaAleja^f, Vicente Boix^{b,c}, Joan Gil^d, On behalf of COVID19-ALC research group

^a Endocrinology and Nutrition department, Alicante General University Hospital - Alicante Institute of Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^b Clinical Medicine department, Miguel Hernández University, Elche, Spain

^c Unit of Infectious Diseases, Alicante General University Hospital, Alicante Institute of Health and Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^d Pneumology department, Alicante General University Hospital - Alicante Institute of Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^e Rheumatology department, Alicante General University Hospital Alicante Institute of Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^f Internal Medicine department, Alicante General University Hospital - Alicante Institute of Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^g Radiology department, Alicante General University Hospital - Alicante Institute of Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

^h Neurology department, Alicante General University Hospital - Alicante Institute of Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 7 January 2021

Available online 12 January 2021

Keywords:

COVID-19

Sequelae

Syndromes

Spirometry

Associated factors

Life quality

Health-related quality of life

Diagnostic imaging

Cohort study

Symptoms

SUMMARY

Objectives: This study aims to analyze the incidence of Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and its components, and to evaluate the acute infection phase associated risk factors.

Methods: A prospective cohort study of adult patients who had recovered from COVID-19 (27th February to 29th April 2020) confirmed by PCR or subsequent seroconversion, with a systematic assessment 10–14 weeks after disease onset. PCS was defined as the persistence of at least one clinically relevant symptom, or abnormalities in spirometry or chest radiology. Outcome predictors were analyzed by multiple logistic regression (OR; 95%CI).

Results: Two hundred seventy seven patients recovered from mild (34.3%) or severe (65.7%) forms of SARS-CoV-2 infection were evaluated 77 days (IQR 72–85) after disease onset. PCS was detected in 141 patients (50.9%; 95%CI 45.0–56.7%). Symptoms were mostly mild. Alterations in spirometry were noted in 25/269 (9.3%), while in radiographs in 51/277 (18.9%). No baseline clinical features behaved as independent predictors of PCS development.

Conclusions: A Post-acute COVID-19 syndrome was detected in a half of COVID19 survivors. Radiological and spirometric changes were mild and observed in less than 25% of patients. No baseline clinical features behaved as independent predictors of Post-acute COVID-19 syndrome development.

Background

The battle against COVID-19 does not seem to end with screening and management of acute disease. The medium and long-term

health consequences experienced by survivors of COVID-19, if any, are currently unknown.¹ Series have reported the incidence of persistent symptoms ranging from 40 to 90% of patients, but the interpretation of results is hampered by non-systematic and short-term evaluations, with high heterogeneity in relation to age, severity of infection, follow-up and characteristics of the clinical evaluation.^{2–5}

The so-called “Post-COVID Syndrome” includes persistent symptoms that could be related to residual inflammation (convalescent phase), organ damage, non-specific effects from the hospitalization or prolonged ventilation (post-intensive care syndrome), social isolation⁶ or impact on pre-existing health conditions.

* Corresponding author.

E-mail addresses: omorenoperez@hotmail.es (O. Moreno-Pérez), merino_luc@gva.es (E. Merino), jose.ramosr@umh.es (J.M. Ramos), asensio_san@gva.es (S. Asensio), sanchez_ros@gva.es (R. Sanchez), boix_vic@gva.es (V. Boix).

¹ Both the authors contributed equally to this manuscript.

The detailed analysis of these symptoms as well as their temporary evolution is essential for the characterization of this syndrome. This study aims to analyze the medium-term persistent symptoms through a comprehensive and structured clinical assessment in patients recovered from COVID-19 and to evaluate the acute infection phase predictors of Post-acute COVID-19 syndrome (PCS).

Methods

Patients and design

This is a prospective cohort study of adult patients with COVID-19, attended in the Emergency Department from 27th February to 29th April 2020. SARS-CoV2 infection was confirmed by PCR (in nasopharyngeal swab or lower respiratory tract sample) or subsequent seroconversion. Patients were classified as hospitalized (severe pneumonia), mild pneumonia managed as hospital follow-up at home and cases without pneumonia managed by primary care.

Patients were offered an assessment by COVID-19 medical team 10–14 weeks after ambulatory COVID-19 recovery or discharge from hospital. General characteristics of the study population and acute infection phase data, including Charlson index and COVID-GRAM score,⁷ were extracted from the electronic medical record. A structured evaluation was performed in the same visit: clinical examination, blood test, Chest-X ray, pulmonary function test and quality of life questionnaire with EuroQol visual analogue scale (VAS).

Chest radiographs were evaluated by an experienced thoracic radiologist, unaware of the clinical status; a pathological radiograph was defined as a score ≥ 2 .⁸ Standard spirometry was performed (*MasterScreen PFT-Pro; Jaeger, Germany*) according to the ATS/ERS recommendations and the Global Lung Function Initiative 2012 reference values were used.

Patients with significant alterations were referred for subsequent specialist evaluations around week 16–18.

Outcomes

The primary endpoint was PCS defined as the persistence of at least one clinically relevant symptom, spirometry disturbances or significant radiological alterations.

Secondary endpoints were the identification of risk factors for the PCS related to the baseline characteristics of the acute episode of COVID-19, and changes in quality of life related to COVID-19.

The cumulative incidence of PCS (95%CI) and its components were determined both in the global cohort and in the severe pneumonia subpopulation. Associations between disease severity, other explanatory variables and PCS or its components were evaluated by chi-2 test. Multiple logistic regression models were built to explore which risk factors present at COVID-19 diagnosis were associated with a higher incidence of PCS; odds ratios (OR) with (95%CI) were estimated. Variables were included as covariates if they showed significant associations in simple models. IBM SPSS Statistics v25 (Armonk, NY) was used for analyses. $P < 0.050$ defined statistical significance. Written informed consent was obtained from all the participants, with approval by the institutional review board (EXP. 200,145).

Results

Of 422 patients evaluated in the emergency department, 58 (13.7%) died, eight after discharge from hospital due to progression of neoplasia ($n=2$), bacterial infections not related to COVID-19 ($n=3$), sudden death ($n=1$) and of unknown cause ($n=2$). Thirty-eight were not included in the present study: 24 by severe co-

morbidity, 7 followed in other health areas and 7 by being monitored by other physicians. Four patients refused to participate, 15 patients did not attend the face-to-face assessment (although a telephone interview was conducted) and 30 patients (7.1%) were lost to follow-up. Finally, 277 (76% of the survivors) were included in the study. Two hundred sixty-nine (97.1%) were PCR positive for SARS-CoV2 during admission; the remaining population presented a clinical picture with high clinical suspicion, confirmed by the presence of anti-SARS-CoV-2 antibodies measured at a median (range) of 76 days (IQR 72–83) after disease onset.

Two hundred and seventy-seven patients were included, median age 62.0 years (53.0–72.0), 52.7% males and 30.3% had a Charlson index ≥ 3 . There were fifty-four (19.5%) patients without pneumonia, 41 (14.8%) with non-severe pneumonia and 182 (65.7%) with severe pneumonia (i.e. Hospitalized). Patients were evaluated at a median (IQR) of 77 days (72–85) after disease onset, and 182 (65.8%) reported having recovered their health status prior to infection.

Post- COVID syndrome and associated factors

The PCS was detected in 141 patients (50.9%; 95%CI 45.0–56.7). The cumulative incidence was 58.2% (95%CI 51.0–65.2), 36.6% (95%CI 23.5–51.8) and 37.0% (95%CI 25.4–50.3) in patients with severe pneumonia, mild pneumonia and without pneumonia, respectively ($p=0.003$).

Table 1 shows the general characteristics of the study population and main features of the comprehensive medical review.

The most frequent symptoms were dyspnea and fatigue. Anosmia-dysgeusia was associated with younger age (<65 yr 24.9% (48/194) vs >65 yr 13.5% (11/83), $p=0.03$). The most relevant laboratory findings were lymphopenia and high ferritin and D-dimer levels.

Relevant neurological symptoms (headache, memory disorders / cognitive deterioration, or both) were present in 33 patients (11.9%).

The neurological and respiratory symptoms generally improved in the evaluation by specialists, 16–18 weeks after disease onset, with persistent alterations that required medical follow-up by pneumologists in 13.3% (37/277) and neurologist in 7.5% (21/277).

After multivariate adjustment, no baseline clinical features, neither age, sex, comorbidity, severity of acute COVID-19 infection, COVID-GRAM score, inflammatory markers, ICU-admission, hospital/ICU length of stay, or treatment behave as independent predictors of “PCS” (see Fig. 1).

In severe pneumonia, only opacities of lung surface on X-rays $>50\%$ (OR 2.87 (1.13–7.32), $p=0.027$) and higher heart rate at admission (OR 1.03 (1.01–1.06), $p=0.04$), were independent predictors of post-COVID syndrome.

Respiratory function test and imaging and associated factors

Standard spirometry and imaging study were performed in 269 patients (97.1% of study population). Spirometry abnormalities, after ruling out 14 patients with history of lung disease, were present in 25/269 (9.3%); with a clear predominance of the obstructive pattern (22/25), that was mild in 63.6% (14/22) of patients. Relevant imaging changes were found in 51 patients (18.9%; 95%CI 14.7–24.1), but 52.9% of them were free of respiratory symptoms. Conversely, patients with cough or dyspnea showed relevant findings on chest imaging by 20.7% or pulmonary function test by 14.3%.

In the overall cohort the predictors of abnormalities in spirometry were an estimated glomerular filtrate ≤ 60 ml/min/m² (OR 37.17 (3.38–408.81), $p=0.003$) and male sex (OR 8.87 (1.91–41.26), $p=0.005$), whereas Charlson index ≥ 3 (OR 0.06 (0.01–

Table 1

General characteristics of the study population and main features in medical assessment post-COVID infection.

Charateristics of patients		
Demographics		
Age (median), years	56.0 (42.0–67.5)	
Males,%	52.7 (146/277)	
Comorbidities		
Charlson comorbidity index	2.0 (0.0–3.0)	
Charlson index ≥ 3 ,%	30.3 (84/277)	
Hypertension,%	36.5 (101/277)	
Diabetes,%	11.6 (32/277)	
Obesity,%	30.6 (83/271)	
Cardiovascular disease,%	6.9 (18/261)	
Chronic respiratory disease,%	18.1 (50/277)	
Immunosuppression,%	4.7 (13/277)	
Admission data		
ICU admission,%	8.7 (24/277)	
Length-hospital stay, median	8.5 (6.0–12.0)	
Length-ICU stay, median	9.0 (4–5–13.7)	
Medical assessment post-COVID infection		
	Global Assessment	Specialized evaluation
	(8–12 weeks)	(16–18 weeks)
“Post-COVID syndrome “	50.9 (141/277)	
Severe pneumonia	58.2 (106/182)	
Mild pneumonia	36.6 (15 / 41)	
No pneumonia	37.0 (20 /54)	
General Clinical Features		
Fatigue,%	34.8 (96/277)	
Anosmia-dysgeusia,%	21.4 (59/277)	
Myalgias-arthralgias,%	19.6 (54/277)	
Pneumological features		Pneumologist*
Dyspnea,%		
Persistence	34.4 (95/277)	11.1 (31/277)
Cough,%		
Persistence	21.3 (59/277)	2.1 (6/277)
Neurological features		Neurologist*
Headache,%	17.8 (49/277)	
Moderate-Severe*,%	53 (26/49)	
Persistence,%		2.9 (8/277) ¹
De novo,%		2.5 (7/277)
Pathological CT or MR,%		0.3 (1/277)
Mnesic complaints,%	15.2 (42/277)	
Clinical relevance*,%	57.1(24/42)	
Persistence,%		5.0 (14/277) ²
De novo,%		3.6 (10/277)
Pathological CT or MRI,%		1.4 (4/277)
Pathological neurocognitive test, Diarrhoea,%	10.5 (29/277)	1.8 (5/277) ³
Skin features,%	8.3 (23/277)	
Visual loss,%	5.4% (15/277)	
Fever,%	0.0 (0/277)	
Laboratory features⁴		
Lymphocytes, <1500 per mm ³	19.9 (55/277)	
C-reactive protein > 0.5 mg/dL	11.6 (32/276)	
D-dimers > 0.5 mg/mL	24.9 (68/273)	
Ferritin > 150 mg/L	40.6 (112/276)	
Lactate dehydrogenase> 250 U/L	9.9 (27/274)	
Troponin T, > 14 ng/L	14.5 (40/275)	
CK > 170 U/L	13.0 (34/276)	
Pro-BNP		
<50 years old, >450 pg/mL	1.9 (2/104)	
50–75 years old, >900 pg/mL	2.7 (4/145)	
>75 years old, >1800 pg/mL	18.5 (5/27)	
Spirometry⁵		
Global cohort	3.7 (10/269)	
Restriction	12.6 (34/269)	
Obstruction	1.9 (5/269)	
Mixed patterns		
Non previous pulmonary disease	2.7 (6/227)	
Restriction,%	9.9 (22/227)	
Obstruction,%	1.4 (3/227)	
Mixed patterns,%		
Radiological features⁶		

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Chest X-rays score ≥ 2	18.9 (51/269)
Chest X-rays score ≥ 5	4.0 (11/269)
Quality of life	
(EuroQol visual analog scale, VAS)	
Previous COVID infection, median	90 (80–100)
Post-COVID infection, median	83.0 (70–90)

¹ Associated with anxious depressive symptoms 90% (13/14).

² Associated with anxious depressive symptoms 71.4% (10/14).

³ One patient with previous cognitive impairment, two with severe B12 vitamin deficiency and one with demyelination lesions. Only one patient associated ansioux depressive symptoms.

⁴ Laboratory reference range are used as cut-off point for the categorization of variables; for pro-BNP, pro-natriuretic peptide type B, the cut-off point of high probability of heart failure has been used, categorized by age.

⁵ Patient underwent standard spirometry (*MasterScreen PFT-Pro; Jaeger, Germany*) accordingly with the ATS/ERS recommendations. Forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume at the first second of exhalation (FEV₁) was obtained. Obstruction was considered as FEV₁/FVC <0.7 and restriction when FVC <0.8 and FEV₁/FVC ≥ 0.7 without corporal pletismography confirmation.

⁶ Chest radiographs at the time of diagnosis and in the follow-up visit were evaluated by a 25-year experienced thoracic radiologist, without knowledge of the clinical status. Lung involvement was classified as reticular, ground-glass or consolidation predominance, or as a combination of them, and extension of abnormalities was graded according to an adaptation of a previously described scoring system⁸ ranging from 0 to 10.

* The referral criteria for pneumology were the presence of cough, dyspnea, radiographic or spirometry abnormalities; for neurology were a referred memory impairment, new-onset self-perceived cognitive impairment or previous exacerbation or new neurological deficit in the anamnesis / exploration.

0.69), $p = 0.024$) was associated with a lower incidence. Also, in severe pneumonia, an independent predictor was an estimated glomerular filtrate ≤ 60 ml/min/m² (OR 28.14 (2.13–371.3, $p = 0.011$), whereas male sex (OR 4.95 (0.97–25.27), $p = 0.055$), and Charlson index ≥ 3 (OR 0.05 (0.002–1.08), $p = 0.056$) approached statistical significance.

After adjustment for confounding factors, only a higher imaging score during acute infection phase was associated with the persistence of radiological lung involvement, both in the global cohort and in patients with severe pneumonia (OR 1.66 (1.30–2.11) and 1.68 (OR 1.28–2.196), $p < 0.001$, respectively).

Quality of life

The median decrease of 9 points on the EuroQol VAS shows a worsening in the perception of health after the COVID infection. PCS patients, compared to those without sequelae, showed a more frequently an impact on their quality of life after infection, 66.9% versus 43.2%, $p = 0.0001$, respectively.

Discussion

The present study confirmed a high incidence of persistent symptoms in patients with COVID-19 (around 50%), 10–14 weeks after disease onset. These symptoms were mostly mild general (fatigue), respiratory (dyspnea) or neurological complaints, but were not found to be associated with other pathological findings in the examinations performed. Radiological and spirometric changes were observed in less than 25%. PCS entails a high psychological distress influencing the quality of life. However, respiratory and neurological symptoms, drastically improve 16–18 weeks after disease onset. Neither the baseline characteristics of the patients nor the COVID-19 disease features were associated with the persistence of these symptoms in the global cohort, whereas in the severe pneumonia group, extension of lung involvement and higher heart rate at admission, were independent predictors of post-COVID syndrome. Renal insufficiency and male sex were associated with changes in spirometry, whereas higher imaging score

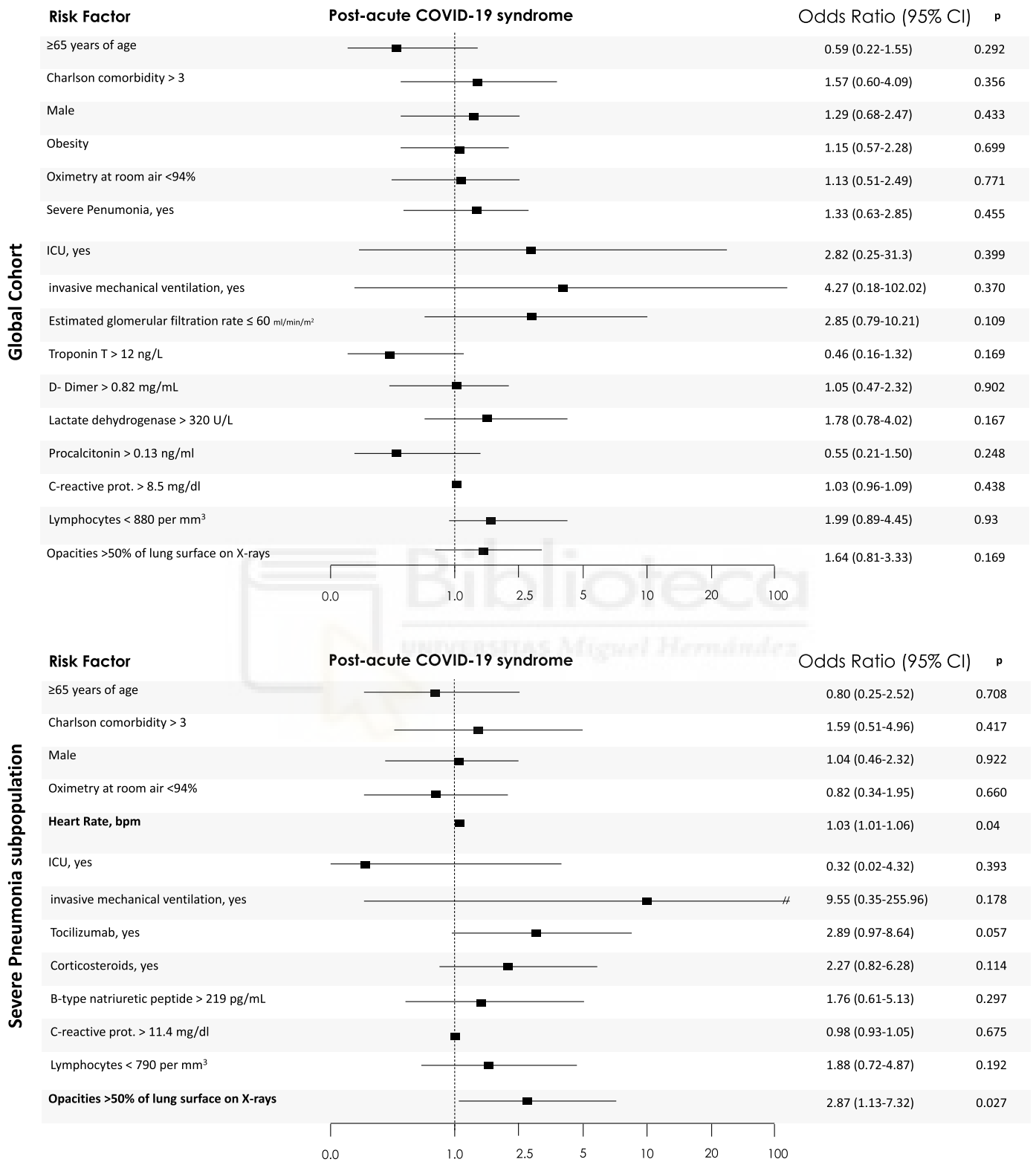


Fig. 1. Post-acute COVID-19 syndrome associated factors. Variables were included as covariates if shown significant associations in simple models. Some covariates could be excluded in case of been highly correlated, >20% of missing values or number of events was too small to calculate odds ratios. The 95% confidence intervals (CIs) of the odds ratios have been adjusted for multiple testing. In bold, independent predictors associated with the outcomes. For the purpose of logistic regression, variables were categorized regarding their 75-percentiles within each subpopulation, to show the impact of severe extreme values in the outcomes – except for those in which severity is defined by lowest levels, such as lymphocyte counts, where 25-percentiles were used. For the following variables, standard categorizations were followed: age ≥65 years, Oximetry at room air <94%, respectively.

during acute infection was associated with the persistence of lung involvement.

The available data regarding the incidence and evolution of postCOVID alterations are scarce and heterogeneous. Halpin et al.², Tenforde et al.³ and Carvalho-Schneider et al.⁹, reported the results of a structured telephone interview about symptoms after acute infection phase. Halpin et al. evaluated 100 patients (32 ICU), a mean of 48 days postdischarge from hospital; fatigue was the most commonly reported symptom by 72% and 60.3%, followed by breathlessness (65.6% and 42.6%) and psychological distress (46.9% and 23.5%), with a drop in EQ5D in 68.8% and 45.6%, ICU group vs hospital ward, respectively.² Tendforde et al. reported a series of 292 patients with mild COVID-19 (without hospital admission), 94% reported experiencing one or more symptoms at the time of testing (cough 43%, fatigue 35%, or shortness of breath 29%)[3]. Finally, Carvalho-Schneider et al.⁹ showed that up to 2 months after symptom onset, two thirds of 150 adults with non-critical COVID-19 had complaints, mainly anosmia/ageusia, dyspnea or asthenia.

Carfi et al.⁴ and Wang et al.⁵, reported the results of face-to-face evaluation after hospital discharge. In a population of 143 patients (5% invasive ventilation) assessed a mean of 60.3 (SD, 13.6) days after onset of the first COVID-19 symptom, 12.6% were completely free of any COVID-19-related symptom, while 32% had 1 or 2 symptoms and 55% had 3 or more, as fatigue (53.1%), dyspnea (43.4%), joint pain (27.3%) and chest pain (21.7%);⁴ a worsened quality of life was observed in 44.1%. Wang et al. evaluated 131 COVID-19 patients (median age 49, 52.6% severe pneumonia) weekly up to 4 weeks. At discharge, 40.4% had symptoms (mainly cough 29.0%, fatigue 7.6%, expectoration 6.1%)[5]. These symptoms progressively declined in the 4 weeks after discharge, with only 9.1% symptomatic patients, without differences depending on the severity of the initial condition. Townsend et al.¹⁰ reported the persistence of fatigue in 52.3% (67/128) a median of 10 weeks after initial COVID-19, irrespective of severity of initial illness (44.5% managed as outpatients), highlighting the importance of following all patients diagnosed with COVID, not merely those who required hospitalization.

Regarding pulmonary dysfunction, Zhao et al.¹¹ reported that in 55 patients, 3 months after discharge, 64% had persistent symptoms and 71% radiologic abnormalities and 25% decreased diffusion lung capacity. In another study, Huang et al.¹², of 57 patients evaluated 30 days after discharge, found decreased lung diffusion capacity (53%) and diminished respiratory muscle strength (49%). Finally, van den Borst et al.¹³ showed that the lung diffusion capacity was below normal range in 42% (40/97) of discharged patients, 13 weeks after onset of SARS-CoV-2 symptoms; but only 57% of the invited patients attended to aftercare facility.

Our initial assessment did not include the diffusion capacity. The evaluation was designed for a general assessment of respiratory function, through clinical features (symptoms, oxygen saturation), chest radiography and spirometry, as a screening test. We plan more specific tests such as diffusion capacity and high-resolution computed tomography, in a subsequent evaluation of patients with positive screening (persistence of respiratory symptoms, changes in chest radiography or spirometry). This approach is in accordance with a recent published guidance of respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia,¹⁴ looking for a rational use of resources. It is important to highlight that most of the patients with spirometry alterations in our series had a mild involvement, without clear clinical impact.

The extent of emotional and behavioral concerns and general distress of those affected by COVID-19 has yet to be determined. In this sense, the reported series have shown that PCS leads to a deterioration in the quality of life in 2/3 of the patients.

In summary, the full range of the duration and severity of post-acute COVID-19 is currently unknown. A consensus is needed re-

garding when and how to classify manifestations in the post-acute period, considering many of these features can resolve with time and their prevalence therefore depends on the time of evaluation. In an attempt to standardize our current understanding of post-acute COVID-19, Amenta et al.¹⁵ propose that the post-acute period for COVID-19 starts 3 weeks after symptom onset. Also, they propose classifying post-acute manifestations into 3 categories: (1) residual symptoms that persist after recovery from acute infection; (2) organ dysfunction that persists after initial recovery; and (3) new symptoms or syndromes that develop after initial asymptomatic or mild infection. The homogenization of the nomenclature, would facilitate the comparison between future series.

The strength of our study is based on four main points, which in turn are the main criticisms to the series published [6]: 1. The representativeness of the sample (wide clinical spectrum of severity and representative of comorbidity in western countries); 2. The re-evaluation time, longer than any published series; 3. Structured face-to-face assessment intervention, including blood test, chest radiographs, pulmonary function tests, and quality of life evaluation, allowing a systematic search for residual objective abnormalities after COVID-19, beyond those perceived by patients; 4. Analysis of the characteristics of acute infection associated with persistent symptoms.

Limitations include possible undetected pre-COVID abnormalities in the patients, the exclusion of some patients with severe comorbidity, the absence of imaging to evaluate myocardial involvement, the lack of study of the diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO), the relatively small sample size to detect minor associations, some identified statistical associations with changes in spirometry may not be explained by biological plausibility and the single-center design, as well as the need for long-term follow-up.

These findings support the need for a multidisciplinary approach to the care of this vulnerable population, to help better define this new "Post-COVID syndrome" and lay the groundwork to efficiently conducting therapeutic intervention studies and designing future follow-up plans. Longer longitudinal observational studies will be critical to elucidate the health consequences attributable to COVID-19.

Funding

No external funding was received. The information of this article have not been presented in any meeting(s).

Access to data

O.M-P and E.M have full access to the data and are the guarantor for the data.

Contribution

We encourage authors to disclose their personal contribution to the research and article (Writing – Original Draft: E.M. and O.M-P.; Writing – Review & Editing: E.M., O.M-P., V.B., M.A., J-M.L., J.G., J-M.R., J.A., S.A., R.S., P.R-T., I.G., A.S., A.A., P.G.; Conceptualization: E.M. and O.M-P.; Investigation: E.M., O.M-P., J-M.R., V.B., X.P., M.A., J-M.L., J.G., J.A., S.A., R.S., P.R-T., I.G., A.S., A.A., P.G.; Methodology: E.M. and O.M-P.; Formal Analysis: O.M-P; Project Administration: E.M; Funding Acquisition: not applicable.)

Declaration of Competing Interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

The members of COVID19-ALC research group are: Esperanza Merino, Joan Gil, Vicente Boix, Ximo Portilla, Oscar Moreno-Pérez, Mariano Andrés, Jose-Manuel Leon-Ramirez, Santos Asensio, Cleofé Fernandez, Alfredo Candela, M^a del Mar García, Rosario Sánchez, Diego Torrus, Sergio Reus, Pilar González, Silvia Otero, Jose M Ramos, Beatriz Valero, Alex Scholz, Antonio Amo, Héctor Pinargote, Paloma Ruiz, Raquel García-Sevila, Ignacio Gayá, Violeta Esteban, Isabel Ribes, Julia Portilla, Cristina Herrerías, Alejandro Cintas, Alicia Ferradas, Ana Martí, Blanca Figueres, Marcelo Giménez, María-Ángeles Martínez, María-Mar García-Mullor, María Angeles Martínez, Irene Calabuig, Marisa Peral, Ernesto Tovar, M Carmen López, Paloma Vela, Pilar Bernabeú, Ana Yuste, José Ponce, Bertomeu Massuti, Vicente Climent, Vicente Arrarte, Fernando Torres, Laura Valverde, Laura Delegido, Cristina Cambra, Miriam Sandín, Teresa Lozano, Amaya García-Fernández, Alejandro Do Campo, Eduardo Vergara, Nicolás López, Elena Elvira, Fátima López, Fernando Dahl, Blanca Serrano, Sarai Moliner, Carmina Díaz, Dolores Castaño, Beatriz López; Antonio Picó, Joaquín Serrano, Sol Serrano, María Marín-Barnuevo, María Díaz, Cristina Gilabert, Estela Martínez, Elena Vivó, Noelia Balibrea, Miguel Perdiguero, Carolina Mangas, Lucía Medina, Oscar Murcia, María Rodríguez, Rodrigo Jover, Javier López, Marina Morillas, Mercedes Khartabil, Cristina Gil, Carlos Salazar, Eva Vera, Helena López, Vanesa Rodríguez, Sandra Baile, Norma Guerra, Mar Blanes, Jaime Jajarro, José Carlos Pascual, Iris Gonzalez, Pedro Sanso, José Manuel Ramos, Jaime Javaloy, Clara Llopis, Olga Coronado, Esther García, Gonzalo Rodríguez, Paola Melgar, Mariano Franco, Félix Lluís, Carmen Zaragoza, Cándido Alcaraz, Ana Carrión, Celia Villodre, Emilio Ruiz de la Cuesta, Cristina Alenda, Francisca Peiró, María Planelles, Laura Greco, Sandra Silvia, Antonio Francia, Iván Verdú, Juan Sales, Ana Palacios, Hortensia Ballester, Antonio García-Valentín, Marta Márquez, Eva Canelo, Andrea Juan, Elena Vives, Andrea Revert, Gonzalo Fuente, Ester Nofuentes, Carolina Mangas, Eva Vera, Alicia Ferradas, Helena López, Cristian Herrera, Beatriz López, Marina Morillas, Vanesa Rodríguez, Mercedes Khartabil, Mario Giménez, Ernesto Tovar, Estela Martínez, Lucía Medina, Sandra Baile, Carlos Salazar, Norma Guerra, Sarai Moliner, Mari-Carmen López-González, Blanca Figueres.

References

1. Del Rio C., Collins L.F., Malani P. Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA* 2020; .

2. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L., Walshaw C., Kemp S., Corrado J., Singh R., Collins T., O'Connor R.J., Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2020; .
3. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, Erickson HL, Steingrub JS, Smithline HA, Gong MN, Aboodi MS, Exline MC, Henning DJ, Wilson JG, Khan A, Qadir N, Brown SM, Peltan ID, Rice TW, Hager DN, Ginde AA, Stubblefield WB, Patel MM, Self WH, Feldstein LR. IVY network investigators, CDC COVID-19 response team, IVY network investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;**69**:993-8.
4. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli against COVID-19 post-acute care study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;**324**:603-5.
5. Wang X, Xu H, Jiang H, Wang L, Lu C, Wei X, Liu J, Xu S. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. *QJM Mon J Assoc Phys* 2020;**113**:657-65.
6. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The "post-COVID" syndrome: how deep is the damage? *J Med Virol* 2020; .
7. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, Li Y, Guan W, Sang L, Lu J, Xu Y, Chen G, Guo H, Guo J, Chen Z, Zhao Y, Li S, Zhang N, Zhong N, He J. China medical treatment expert group for COVID-19. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020;**180**:1081-9.
8. Litmanovich D.E., Chung M., R Kirkbride R., Kicska G., P Kanne J. Review of chest radiograph findings of COVID-19 pneumonia and suggested reporting language. *J Thorac Imaging* 2020; .
9. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A., Beauflis E., Bourbao-Tournois C., Laribi S., Flament T., Ferreira-Maldent N., Bruyère F., Stefic K., Gaudy-Graffin C., Grammatico-Guillon L., Bernard L. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2020; .
10. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, O'Connor L, Leavy D, O'Brien K, Dowds J, Sugrue JA, Hopkins D, Martin-Loeches I, Ni Cheallaigh C, Nadarajan P, McLaughlin AM, Bourke NM, Bergin C, O'Farrelly C, Bannan C, Conlon N. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 2020;**15**:e0240784.
11. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, Jia JL, Li LM, Mao HL, Zhou XM, Luo H, Gao YF, Xu AG. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* 2020;**25**:100463.
12. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, Zhou X, Liu X, Huang X, Yuan S, Chen C, Gao F, Huang J, Shan H, Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res* 2020;**21**:163.
13. van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H., van Hees H.W.H., van Helvoort H., van den Boogaard M., van der Hoeven H., Reijers M.H., Prokop M., Vercoulen J., van den Heuvel M. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2020; .
14. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, Gibbons MA, Hart N, Jenkins RG, McAuley DF, Patel BV, Thwaite E, Spencer LG. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020;**75**:1009-16.
15. Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C., El Sahly H.M., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Post-acute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis* [Internet] 2020 [cited 2020 Dec 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665635/>.

ANEXO 5. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con COVID-19 confirmado o con alta sospecha clínica, versión 6.0 (Protocolo Manejo COVID-19), del 27 de marzo de 2020

A. Alta desde Urgencias al domicilio

Alta desde Urgencias en sospecha de COVID-19 (o COVID previo confirmado)	
Con neumonía	Sin neumonía
<p>Infiltrado unilateral o bilateral mínimo Edad < 60 años Sin comorbilidad No alteraciones AS sugestivas COVID (linfopenia, aumento LDH, DD, troponinas)</p>	<p>Comorbilidad (ICC, ERC estadio III-IV, DM, EPOC moderado-grave u otras comorbilidades severas). Clínica y AS sugestiva de COVID</p>
<p>Alta a domicilio Medidas auto-aislamiento Tratamiento Hidroxicloroquina 400mg /12h dos dosis, continuad con 200mg/12h durante 4 días (5 días de tratamiento) + Azitromicina 1 gr el primer día y después 500 mg/24 h 4 días (5 días de tratamiento) + Amoxicilina 1gr/8h vo</p>	<p>Alta a domicilio Medidas auto-aislamiento Tratamiento: Hidroxicloroquina 400mg /12h dos dosis, continuad con 200mg/12h durante 4 días (5 días de tratamiento)</p>
<p>Control y seguimiento UHD COVID positivo: tratamiento 5 días COVID negativo: amoxicilina 1gr/8h 5 días</p>	<p>Control y seguimiento UHD COVID positivo: tratamiento 5 días COVID negativo: suspensión tratamiento</p>

B. Ingreso hospitalario.

Condición clínica	Tratamiento
Neumonía en paciente no grave, < 60 años, Sin comorbilidad	Hidroxicloroquina 400 mg/12h (D1), seguido 200mg/12h 7 días + Azitromicina 1 gr primer día y después 500 mg cada 24 h ¹
Neumonía en paciente grave, > 60 años o Con comorbilidad (EPOC, ICC, HTA, ERC III-IV...)	Hidroxicloroquina 400mg/12h vo dos dosis, después 200mg/12h (Dosis carga paciente crítico: 400mg/8h, 3 dosis, después 200mg/12h)
Progresión de insuficiencia respiratoria	Mantener hidroxicloroquina 200mg/12h vo + Tocilizumab ² dosis única: <ul style="list-style-type: none"> • Peso >80kg: 600mg • Peso < 80kg: 400mg Si progresión clínica en 24-48h: <ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona 250mg/día tres dosis³
Si distress respiratorio e IOT (a valorar por UCI)	Individualización (a plantear) Flebogamma 25gr/día durante 5 días

¹Si intervalo QT>500ms, evitar tratamiento combinado.

²Preparación en Farmacia.

³Podría considerarse, omitiendo tocilizumab, en pacientes con IL-6<30

Lopinavir/ritonavir: plantear de forma individualizada/consensuada (evolución <10-12 días, sin interacciones relevantes).

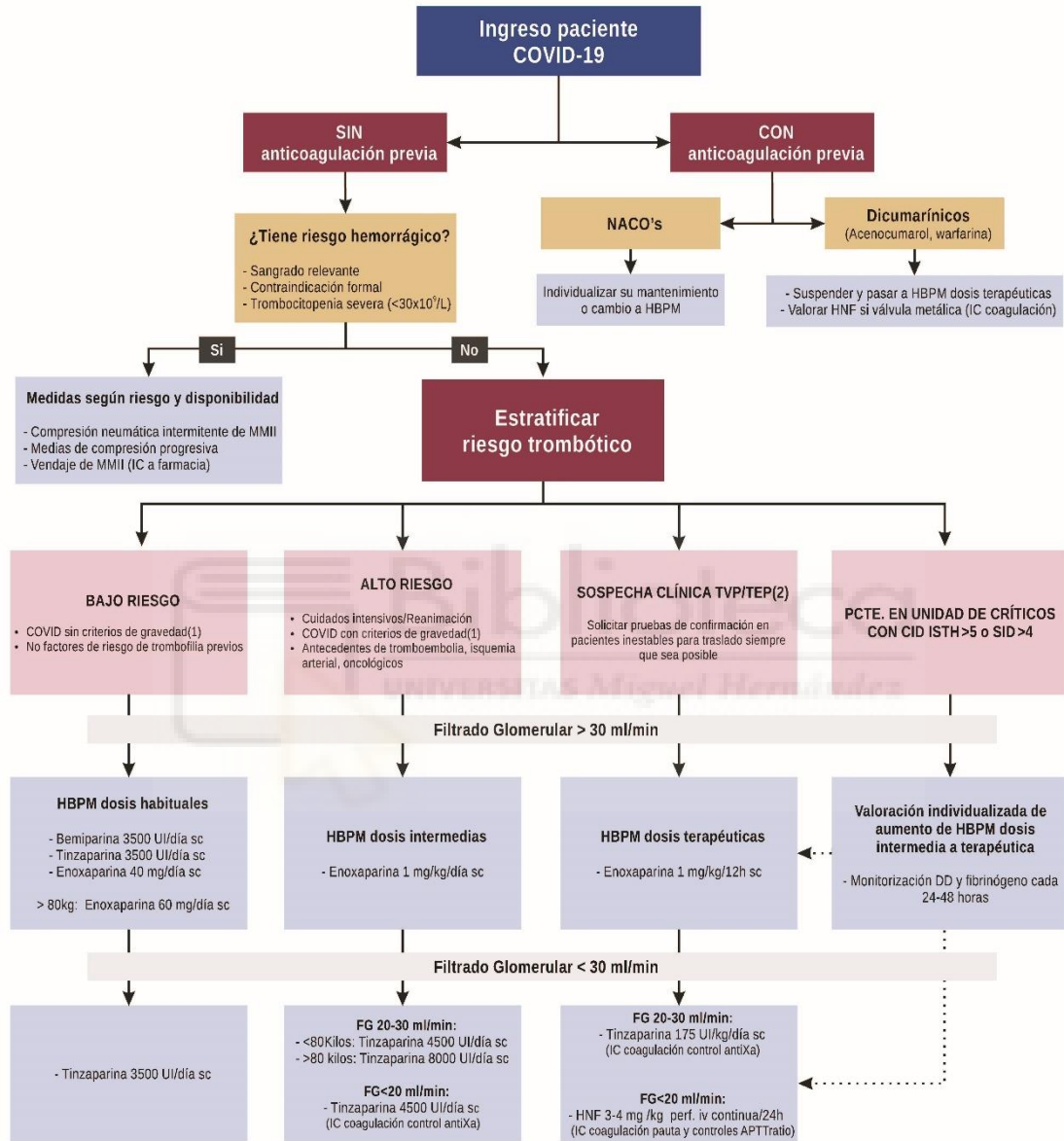
ANEXO 6. Tromboprofilaxis en COVID-19

**Hospital General
Universitari d'Alacant**

TROMBOPROFILAXIS EN COVID-19
Versión 1.1
Actualizado a 12/04/2020

¡IMPORTANTE!
Protocolo en actualización

Última versión disponible en:
bit.ly/trombosiscovid19hgua



(1) CRITERIOS DE GRAVEDAD COVID

- Insuficiencia respiratoria asociada (PAFí<300, FR>30)
- PCR>15, DD>1,5 µg/mL, IL-6>40, ferritina >1000, linfopenia <800.

(2) SOSPECHA CLÍNICA TEP

En planta de hospitalización

- Clínica TVP/TEP.
- Hipoxemia brusca (SatO2 < 90%) y/o taquicardia (FC > 110 /pm)
- TAS <100mmHg sin otra causa alternativa
- Aumento progresión de DD (con o sin disociación resto de analítica)

Paciente Crítico/UCI: supuestos anteriores y/o

- Hipoxemia refractaria sin otra causa alternativa
- Inestabilidad hemodinámica (incremento de noradrenalina)
- DD > 4 veces valor normal (2 µg/ml)

Escala SIC (sepsis-induced coagulopathy)				
Categoría	Parámetros	0 puntos	1 punto	2 puntos
T. protrombina	PR-IVR	<1,2	>1,2	>1,4
Coagulación	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	>150	<150	<100
SOFA total	SOFA 4 ítems	0	1	≥2

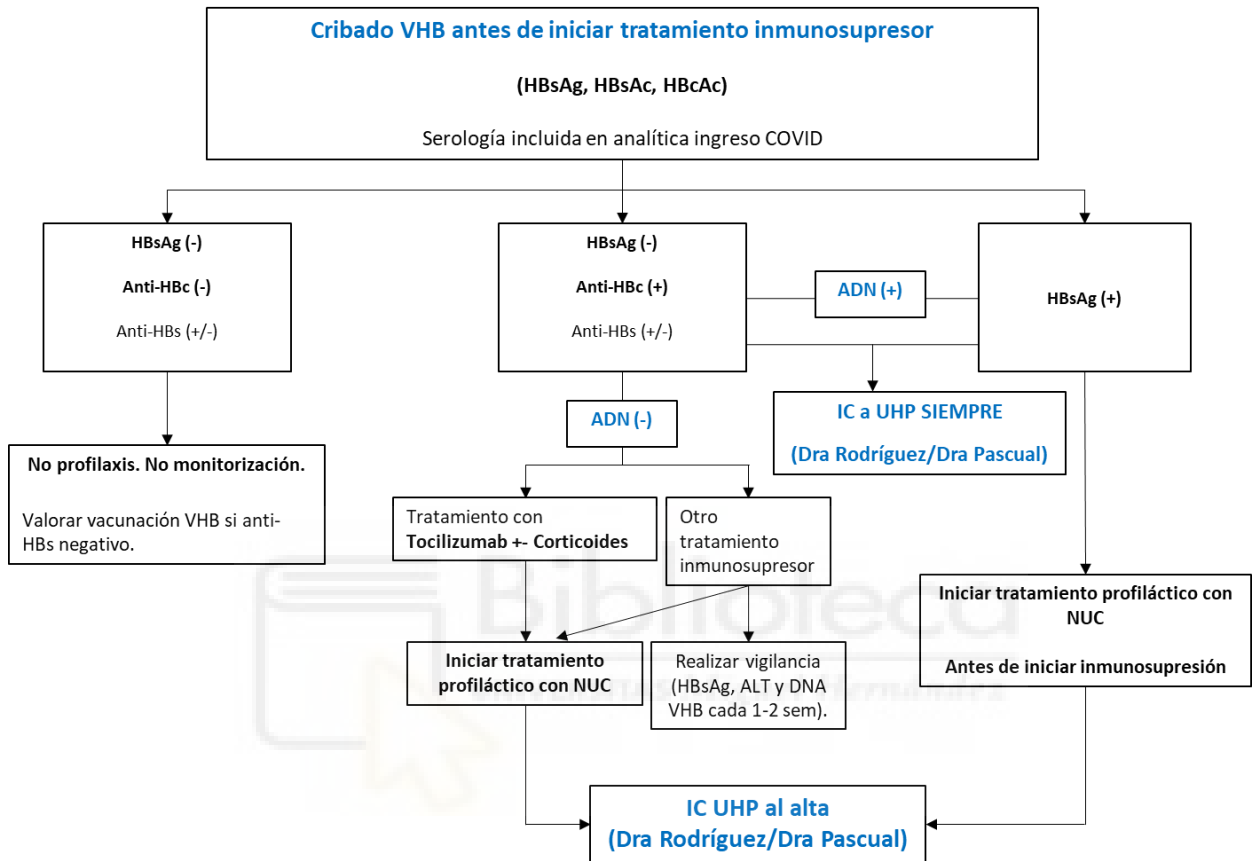
Coagulopatía inducida por sepsis si la puntuación total es > 4 (siempre y cuando tiempo de protrombina y/o coagulación puntúan > 2 puntos)

SOFA total: es la suma de los cuatro elementos (SOFA respiratorio, SOFA cardiovascular, SOFA hepático, SOFA renal)

Escala CID ISTH		
Parámetros	Valor	Puntuación
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	50-100	1
	<50	2
Dímero D (µg/ml)	1-3	2
	>3	3
TP (segundos)	3-6	1
	>6	2
Fibrinógeno (mg/L)	<1000	1

- Si > 4: compatible con CID
- Si <= 4: sugestiva de CID no evidente; se recomienda repetir en 24-72 h

ANEXO 7. Cribado de VHB previo inicio de tratamiento inmunosupresor



ANEXO 8. Terapia respiratoria en el paciente COVID-19

Terapia respiratoria en el paciente COVID-19

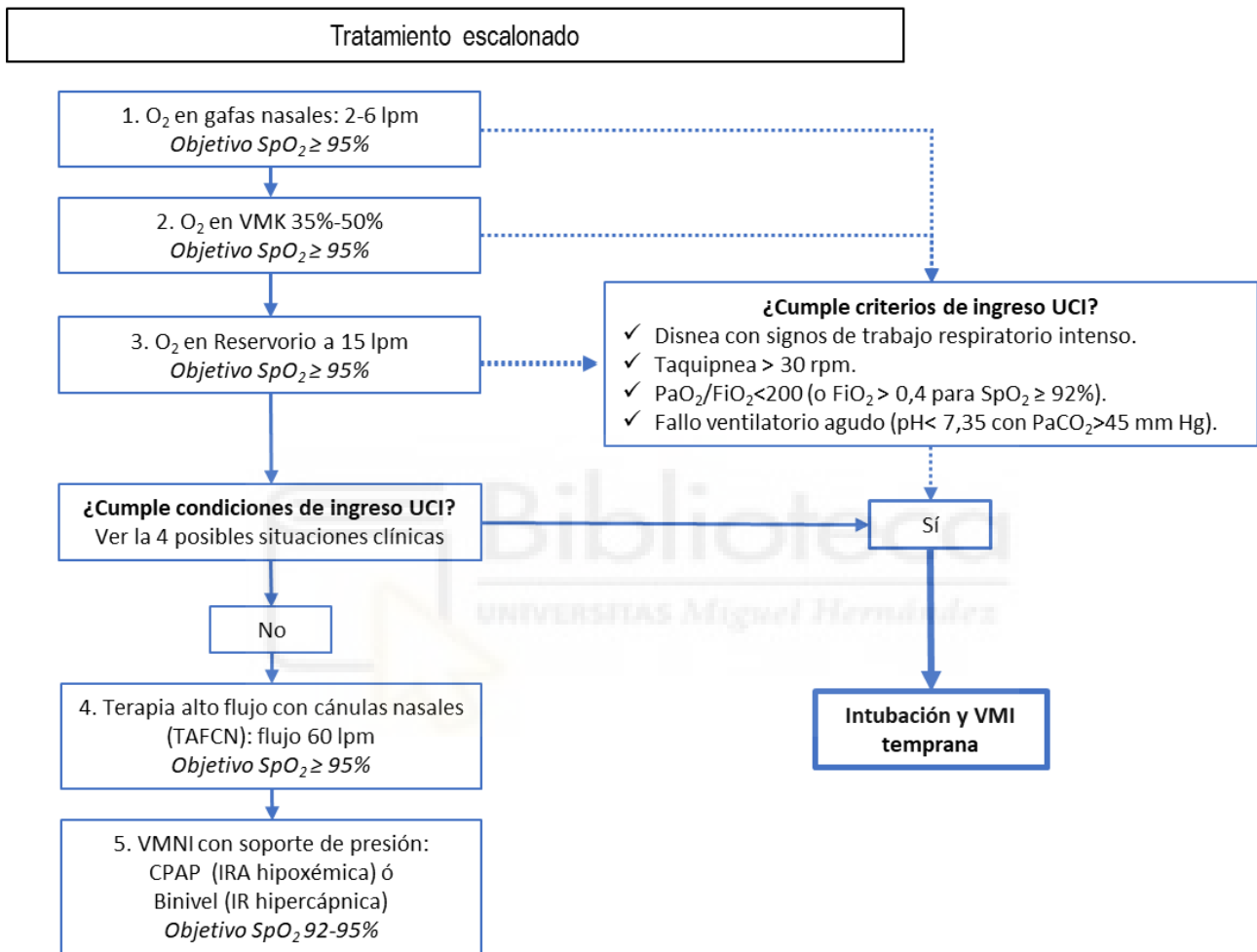
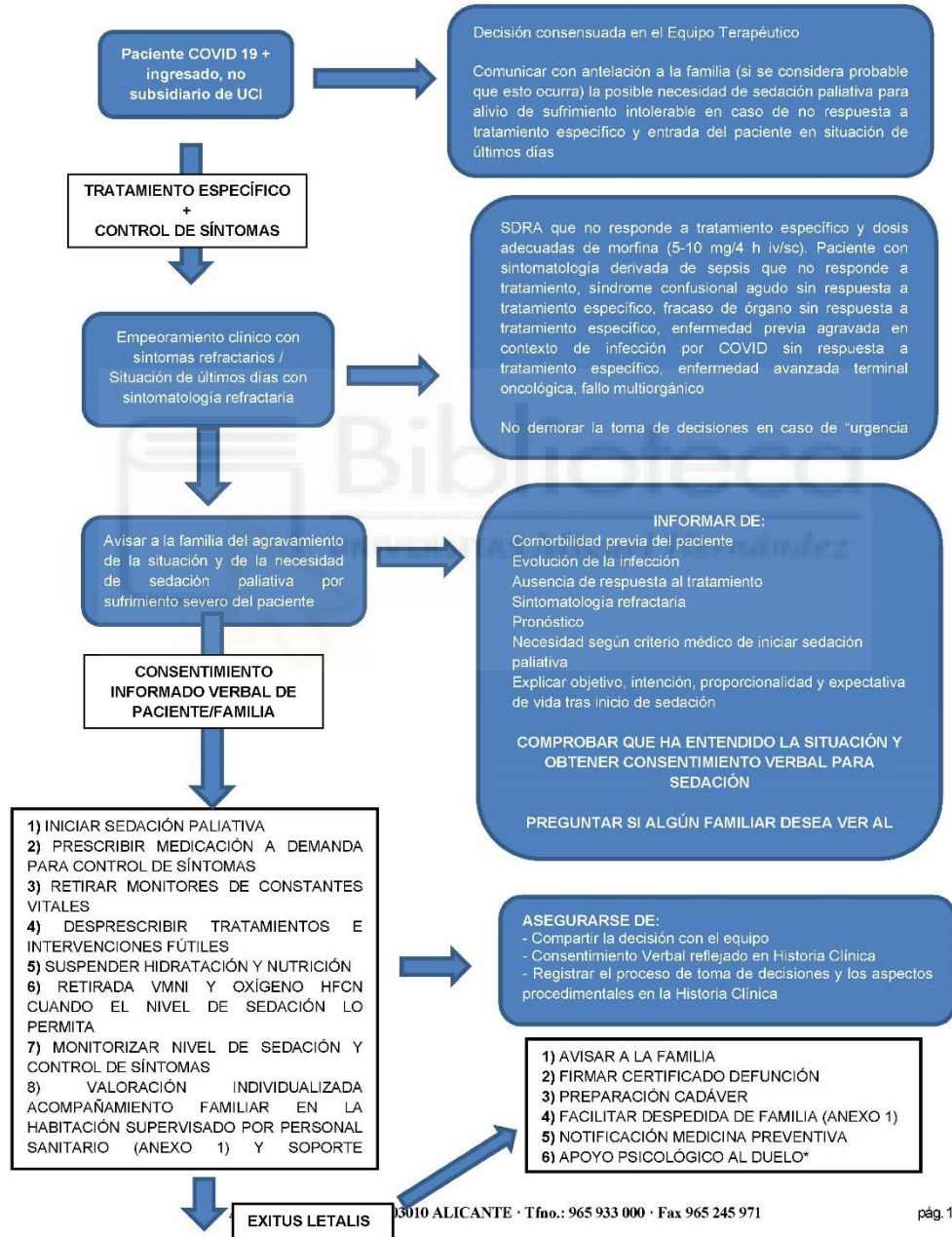


Figura. Tratamiento escalonado en pacientes COVID-19 con insuficiencia respiratoria hipoxémica no hipercápnica. El objetivo es conseguir una $SpO_2 \geq 95\%$ en cada escalón de tratamiento. Es importante no demorar la intubación y VMI si el paciente cumple criterios en cualquier escalón. En pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica ($pCO_2 > 45$ mmHg y $pH < 7.35$) la VMNI es el tratamiento de elección si no cumplen criterios de ingreso en UCI. Ver una explicación más detallada en el texto. VMI: Ventilación mecánica invasiva. VMK: ventimask, VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

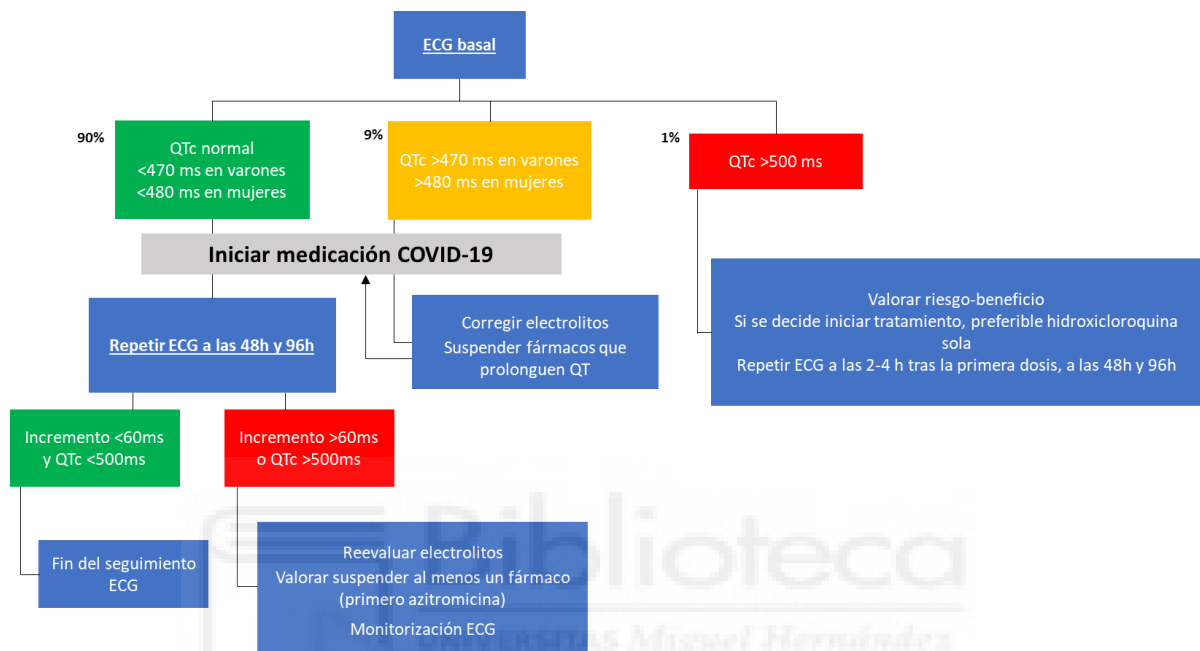
ANEXO 9. Sedación paliativa en COVID-19

14. ALGORITMO DE ACTUACIÓN.

ALGORITMO PARA LA TOMA DE DECISIONES EN SEDACIÓN PALIATIVA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19



ANEXO 10. Vigilancia del intervalo QT en pacientes COVID-19 tratados con hidroxicloroquina y azitromicina



ANEXO 11. Protocolo de seguimiento a medio plazo tras el episodio agudo de COVID-19



SEGUIMIENTO AL ALTA HOSPITALARIA COVID-19

Versión 1

¡IMPORTANTE!
Protocolo en actualización

Última versión disponible en:
bit.ly/altacovid19



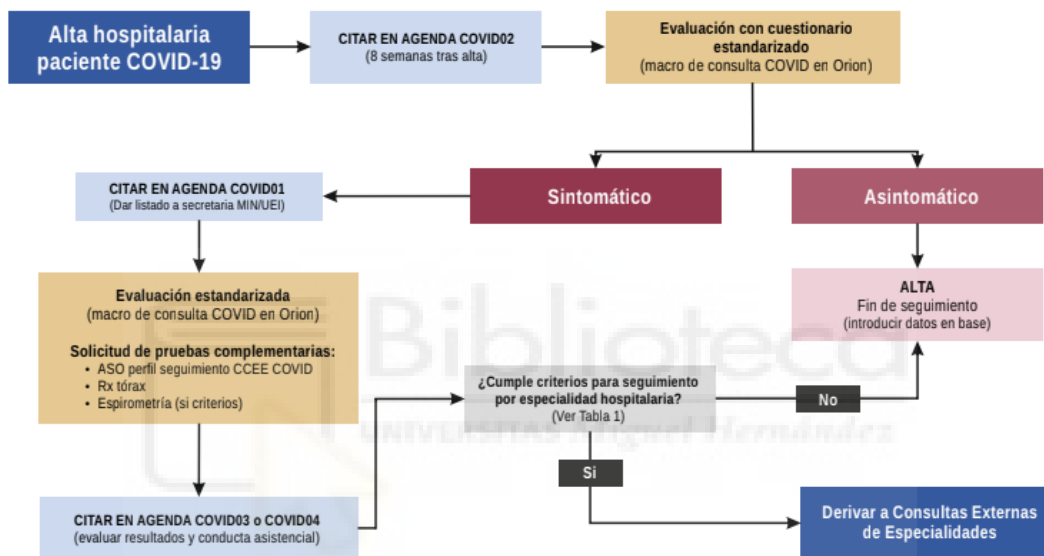


Tabla 1. Criterios para remisión de pacientes COVID-19 a Consultas Externas tras alta hospitalaria

ANEXO 12. Plantilla de recogida de datos de la primera visita clínica de seguimiento tras el alta de la infección aguda COVID-19

El paciente firma el consentimiento para la cesión de muestras al Biobanco.

Consulta monográfica de paciente con COVID-19.

Fecha alta de COVID:

Fecha de la consulta:

Antecedentes:

Antecedentes familiares de fibrosis pulmonar

Profesión:

Tabaco: Fumador, Ex fumador, Años/paquete, nunca fumado

Enfermedad respiratoria previa

Diabetes

HTA

Dislipemia

Tratamiento desde el alta del hospital

- HBPM

- Antihipertensivos: ARA2, IECAs,

- Broncodilatadores

- O2 domiciliario:

Sintomatología (anotar la duración de los síntomas desde el alta)

¿Ha recuperado completamente su estado de salud tras el alta? (Si/No)

- Astenia

- Anorexia

- Cansancio

- Debilidad

- Pérdida de peso,

- Dolor

- Cefalea

- Perdida memoria

- Deterioro cognitivo

- Tos seca

- Tos productiva

- Disnea

- Disnea según MRC

- Fiebre

- Artromialgias

- Anosmia-ageusia

- Nauseas-diarrea

- Otras:

Exploración física:

- Sexo
- Peso (kg)
- Talla (m)
- Peso habitual
- Oximetría
- Frec respiratoria
- TAS
- TAD
- Frec cardíaca
- AP: crepitante (si/no)

Encuesta de calidad de vida (resultado):

Escala de Salud EQ-5D-5L (cuestionario/y escala analógica salud actual):

Escala analógica salud previa al CoVID-19: Pregunta oral (de 0 a 100):

Espirometría (absoluto y %)

- FVC,
- FEV1
- FEV1/FVC
- Analítica relevante anormal:
- Radiografía normal/anormal:

Comentario final

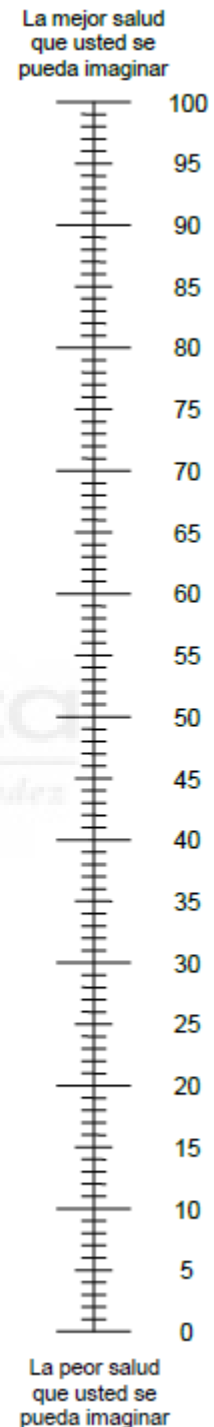
Datos relevantes



ANEXO 13. Escala analógica visual (*EuroQoL, VAS*)

- Nos gustaría conocer lo buena o mala que es su salud HOY.
- La escala está numerada del 0 al 100.
- 100 representa la mejor salud que usted se pueda imaginar.
0 representa la peor salud que usted se pueda imaginar.
- Marque con una X en la escala para indicar cuál es su estado de salud HOY.
- Ahora, en la casilla que encontrará a continuación escriba el número que ha marcado en la escala.

SU SALUD HOY =



ANEXO 14. Informe del comité de ética de investigación con medicamentos. Estudio retrospectivo.



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-952
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2020-056 - Ref. ISABIAL: 200145

INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 6 de Mayo de 2020 (Acta 2020-6), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dra. Esperanza Merino de Lucas** del Servicio de Enfermedades infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“Impacto del tratamiento con tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID 19”**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 15 de Junio de 2020.



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

ANEXO 15. Informe del comité de ética de investigación con medicamentos. Estudio prospectivo.



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-952
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2020-197 - Ref. ISABIAL: 200379

INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 25 de Noviembre de 2020 (Acta 2020-12), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dr. Juan Gil Carbonell** del Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“Factores pronósticos de necesidad de soporte ventilatorio y mortalidad y evolución clínica a medio plazo en pacientes con COVID19”**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 19 de abril de 2021.

LUIS
MANUEL|
HERNANDEZ|
Z|BLASCO

Firmado digitalmente por
LUIS MANUEL|
HERNANDEZ|
BLASCO
Fecha: 2023.02.06
09:13:05 +01'00'

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de

XI. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, el Dr. Óscar Moreno y el Dr. Mariano Andrés, por la gran ayuda y el apoyo que me han brindado en la elaboración de esta tesis. Ha sido un privilegio trabajar con ellos durante tantas jornadas, en las que además he aprendido muchísimo. Son para mí un referente en investigación, por su entusiasmo, por su entrega, su capacidad de trabajo y su experiencia. Espero que podamos seguir trabajando juntos en el futuro.

A mi tutor de tesis, el Dr. Luis Hernández, quiero agradecerle su apoyo, su dedicación y su ayuda inestimable, gracias a la cual he conseguido superar algunas dificultades que me han permitido avanzar en la elaboración de este trabajo.

Quiero agradecer sinceramente la oportunidad que me brindaron mis compañeros del Servicio de Neumología, a los Dres. Luis Hernández, Raquel García, Cleofé Fernández, Alfredo Candela, Santos Asensio, Paco Pascual, Eva Rosillo, Nacho Gayá, Irene Rodríguez, Paloma Ruiz, Violeta Esteban, a todos nuestros residentes, y en especial a nuestro jefe, el Dr. Joan Gil, quien confió en mí desde el principio para esta tarea. Ellos me permitieron dedicar parte de mi tiempo a la investigación durante los primeros meses de la pandemia, y por ello les estoy muy agradecido.

A la Dra. Concha Martín, muy especialmente, de quien guardamos un recuerdo muy cariñoso. Allá donde estés, muchas gracias Concha.

Otras personas también me ofrecieron su apoyo y su consejo en algún momento y les estoy muy agradecido, como la Dra. Esperanza Merino, un referente para todos en nuestro Hospital y la principal impulsora de los trabajos de investigación que han culminado en la elaboración de esta tesis doctoral. También al Dr. José Manuel Ramos, que me atendió siempre con mucho interés y me ofreció consejos muy valiosos.

Esta tesis es el fruto del trabajo y el esfuerzo de muchos sanitarios que aportaron su granito de arena durante la pandemia de la COVID-19. A todos los integrantes del equipo COVID y del equipo de investigación COVID, muchas gracias por vuestro esfuerzo y por permitirme trabajar con vosotros y formar parte de ese gran grupo. Una parte significativa de esta tesis es gracias a todos vosotros.

A tantos compañeros y amigos, tanto dentro como fuera del hospital, que siempre han confiado en mí y que me han ayudado en mayor o menor medida, gracias a todos.

A mis padres y a mi hermano, gracias por confiar en mí y darme la oportunidad y el apoyo suficiente para llegar hasta aquí.

A mi mujer y a mis hijos, gracias por vuestro apoyo incondicional y por vuestra paciencia. Sin vuestra ayuda, no lo habría podido conseguir.

